

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

3-ANILINO-2-CYCLOALKENONE DERIVATIVE

Patent Number: JP11189577

Publication

date: 1999-07-13

Inventor(s): INE SHINJI; YAMANA KENSHIROU; NODA KYOJI; AKIYAMA TOSHIHIKO;
TAKAHAMA AKANE

Applicant(s): NIKKEN CHEM CO LTD

Requested
Patent:

JP11189577

Application
Number:

JP19970366196 19971225

Priority Number
(s):

IPC Classification: C07C225/20; A61K31/135; A61K31/135; A61K31/135; A61K31/165; A61K31/34;
A61K31/435; A61K31/44; A61K31/47; A61K31/535; C07D211/88; C07D213/53;
C07D213/74; C07D215/12; C07D295/12; C07D307/20

EC

Classification:

Equivalents:

Abstract

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel compound having excellent inhibition for a specific phosphodiesterase and useful as a therapeutic agent against inflammatory diseases such as asthma, skin inflammation, etc., and multiple sclerosis, etc.

SOLUTION: This 3-anilino-2-cycloalkenone derivative is a compound of formula I [R1 is a (substituted) 1-8C alkyl (except for methyl having no substituents) or the like; R2 is a 1-4C alkyl; R3 is H or the like; R4 is H or the like; R5 to R8 are each H or the like; X is (CR11 R12)n or the like; R11 and R12 are each H or the like; (n) is 0-2], e.g. 3-(3-cyclopentyloxy-4-methoxyanilino)-2- cyclopentene-1-one. The compound of formula I is obtained by, e.g. condensing to dehydrate an aniline derivative (e.g. 3-cyclopentyloxy-4-methoxyaniline, etc.), of formula II with a 1, 3-dione (e.g. 1,3-cyclopentadione, etc.), of formula III in a solvent such as benzene using a condensing agent such as p-toluenesulfonic acid, etc. The novel compound is excellent in inhibiting phosphodiesterase IV.

Data supplied from the **esp@cenet** database - I2

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-189577

(43)公開日 平成11年(1999)7月13日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	F I
C 07 C 225/20		C 07 C 225/20
A 61 K 31/135	A B E	A 61 K 31/135
	A B F	A B F
	A D A	A D A
31/165	A C D	31/165
		A C D

審査請求 未請求 請求項の数13 FD (全45頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平9-366196

(71)出願人 000226404

日研化学株式会社

東京都中央区築地5丁目4番14号

(22)出願日 平成9年(1997)12月25日

(72)発明者 稲 真嗣

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研
化学株式会社大宮研究所内

(72)発明者 山名 研司郎

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研
化学株式会社大宮研究所内

(72)発明者 野田 恭二

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研
化学株式会社大宮研究所内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体

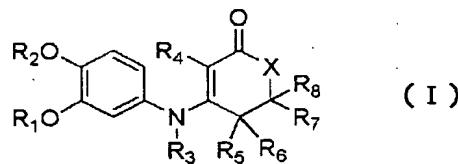
(57)【要約】

す。)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン
誘導体。

【課題】 ホスホジエステラーゼIV阻害作用を有する新規化合物の提供。

【解決手段】 下記一般式(I)

【化1】

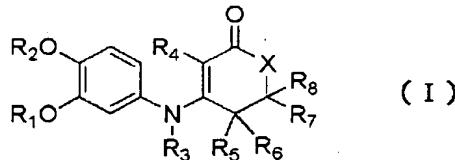


〔式中、R₁はC₁～C₅のアルキル基(メチル基を除く)、C₃～C₇のシクロアルキル基、2-インダニル基等を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃はH、C₁～C₅のアルキル基、C₃～C₇のシクロアルキル基等を表し、R₄はH、C₁～C₅のアルキル基、ハロゲン原子等を表し、R₅、R₆、R₇、R₈は独立してH、C₁～C₅のアルキル基等を表し、Xは-(CR₁₁R₁₂)_n-または-NR₁₃- (nは0～2、R₁₁、R₁₂、R₁₃は独立してH、C₁～C₅のアルキル基等を表す。)を表す。〕

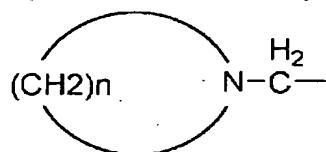
【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



〔上記式中、R₁は置換基を有してもよいC₁～C₈のアルキル基（ただし置換基を有しないメチル基を除く）、C₃～C₇のシクロアルキル基、C₆～C₁₀のビシクロアルキル基、3-テトラヒドロフリル基またはインダニル基を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃は水



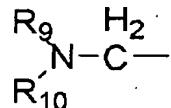
〔上記式中、nは2～6の整数を表す。ただし一つのC₂基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個のテロ原子で置換することができる。〕で表される基を表し、R₅、R₆、R₇およびR₈は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、Xは-(CR₁₁R₁₂)n-（R₁₁およびR₁₂はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、nは0～2の整数を表す。）または-NR₁₃-（R₁₃は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基を表す。）を表す。〕で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物。

【請求項2】 R₁がC₄～C₆のアルキル基；C₄～C₇のシクロアルキル基；C₆～C₈のビシクロアルキル基；置換基として、フェニル基、ナフチル基、インダニル基または置換基を有しても良いC₃～C₇のシクロアルキル基を有するC₁～C₅のアルキル基；3-テトラヒドロフリル基もしくはインダニル基であることを特徴とする請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 R₁がn-ブチル基、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、(1-フェニルシクロプロピル)メチル基、ベンジル基、フェネチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-インダニル)エチル基、re 1 (1 R, 2 R, 4 S)ビシクロ[2.2.1]ペプタ-2-イル基、3-テトラヒドロフリル基、2-インダニル基

素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、C₃～C₇のシクロアルキル基またはアシル基を表し、R₄は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(II)

【化2】



〔上記式中、R₉、R₁₀はそれぞれ独立してC₁～C₅のアルキル基を表す。〕で表される基または下記一般式(III)

【化3】

(III)

であることを特徴とする請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 R₂がメチル基であることを特徴とする請求項1～請求項3のいずれか一つに記載の化合物。【請求項5】 R₃が水素原子、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ベンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-キノリルメチル基、シクロペンチル基またはアセチル基であることを特徴とする請求項1～請求項4のいずれか一つに記載の化合物。【請求項6】 R₄が水素原子、ハロゲン原子、メチル基、エチル基、ジメチルアミノメチル基、モルフォリノメチル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項1～請求項5のいずれか一つに記載の化合物。【請求項7】 Xにおいて、-(CR₁₁R₁₂)n-のnが0または1であり、R₁₁およびR₁₂がそれぞれ独立して水素原子またはメチル基であるか、もしくは-NR₁₁-のR₁₁が水素原子、C₁～C₃アルキル基またはベンジル基であることを特徴とする請求項1～請求項6のいずれか一つに記載の化合物。【請求項8】 R₅、R₆、R₇およびR₈が、それぞれ独立して水素原子またはメチル基であることを特徴とする請求項1～請求項7のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項9】 請求項1～請求項8のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる医薬組成物。

【請求項10】 請求項1～請求項8のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる炎症性疾患の予防または治療薬。

【請求項11】 請求項1～請求項8のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる喘息の予防または治療薬。

【請求項12】 請求項1～請求項8のいずれか一つに記載の化合物を含有してなる皮膚炎治療薬。

【請求項13】 前記皮膚炎治療薬がアトピー性皮膚炎治療薬、接触性皮膚炎治療薬、乾癬治療薬または蕁麻疹治療薬であることを特徴とする請求項12に記載の皮膚炎治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はホスホジエステラーゼ(PDE)IV阻害作用を有する新規な3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体に関する。

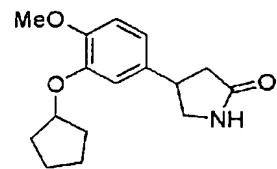
【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 気道平滑筋の弛緩および炎症細胞の機能の調節には、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPが関与しており、このcAMPはホスホジエステラーゼ(PDE)によって分解され不活性な5'-AMPとなる。PDEによる分解を抑制することによりcAMPの濃度を上昇させれば、気管支拡張作用および抗炎症作用が得られ、喘息のごとき炎症性疾患に対する治療効果を示すものと考えられる(Eur. Respir. J., 7, 579 (1994))。現在までに、PDEは5種類のアイソザイム(PDE I～V)に分類されており、それらの分布状態は組織に応じて異なっている(Trends Pharmacol. Sci., 12, 19 (1991))。これは、PDEの各アイソザイムに対する特異的な阻害剤が、様々な組織中において相異なるcAMPの上昇をもたらす可能性を示唆している。

【0003】 PDEアイソザイムのうちIV型の特異的な阻害剤は、炎症細胞の機能を抑制することが報告され(Thorax, 46, 512 (1991))、喘息(J. Pharmacol. Exp. Ther., 266, 306 (1993))、皮膚炎(Br. J. Pharmacol., 112, 332 (1994))等の炎症性疾患、多発性硬化症(Nature Medicine, 1, 244 (1994))やリューマチ(Clin. Exp. Immunol., 100, 126 (1995))等の自己免疫疾患に有用と考えられている。また、PDEのうちIV型のみを阻害することによってテオフィリン等の非選択的PDE阻害剤でみられる心臓等の副作用を低減することができると考えられる。PDEIVに特異的な阻害作用を有する化合物としては、下記式のロリプラム(特開昭50-157360号公報)が知られている。

【0004】

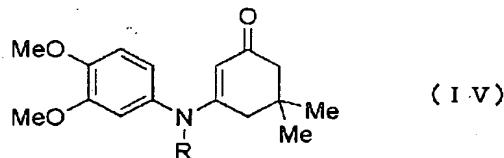
【化4】



【0005】 これ以外にも、PDEIVに特異的な阻害を示す化合物が公知であるが(WO94/10118号公報、WO94/12461号公報、特開平5-117259号公報、特開平7-101861号公報、WO95/03794号公報、WO95/08534号公報等)、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、さらに有用な化合物の開発が望まれている。下記一般式(IV)

【0006】

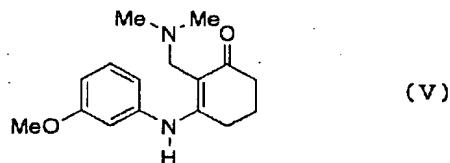
【化5】



【0007】 (上記式中、Rは水素原子またはメチル基を表す。)で表される化合物が知られている(Tetrahedron Letters, 25, 5023 (1984))が、この化合物の生理活性に関する記載はない。特開昭49-85050号公報には、下記一般式(V)

【0008】

【化6】



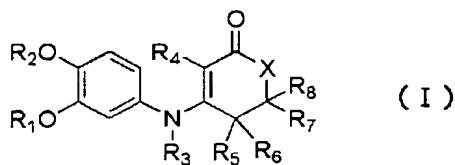
【0009】 で表される化合物が、鎮痛、鎮静、解熱、精神安定、抗けいれん作用等の中枢神経系に対する薬理作用および血糖値低下作用を有するものとして記載されているが、PDEIVの阻害作用に関する記載はない。

【0010】

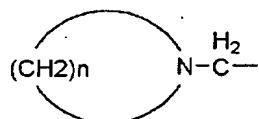
【課題を解決するための手段】 本発明者らは、PDEIV阻害作用を有する新規な化合物の探索を行った結果、本発明の3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体が強いPDEIV阻害作用を有し、気管支拡張作用および抗炎症作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。即ち、本発明の要旨は、下記一般式(I)

【0011】

【化7】



【0012】(上記式中、R₁は置換基を有してもよいC₁～C₈のアルキル基(ただし置換基を有しないメチル基を除く)、C₃～C₇のシクロアルキル基、C₆～C₁₀のビシクロアルキル基、3-テトラヒドロフリル基またはインダニル基を表し、R₂はC₁～C₄のアルキル基を表し、R₃は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、C₃～C₇のシクロアルキル基またはアシ



【0016】(上記式中、nは2～6の整数を表す。ただし一つのCH₂基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個のヘテロ原子で置換することができる。)で表される基を表し、R₅、R₆、R₇およびR₈は、それぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、Xは-(CR₁₁R₁₂)n-(R₁₁およびR₁₂はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、nは0～2の整数を表す。)または-NR₁₃-(R₁₃は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基を表す。)を表す。)で表される3-アニリノ-2-シクロアルケノン誘導体、その光学異性体またはそれらの医薬上許容される塩もしくはこれらの水和物または溶媒和物に存する。

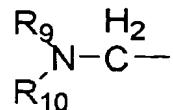
【0017】

【発明の実施の形態】以下に本発明を詳細に説明する。上記一般式(I)のR₁としては、C₁～C₈の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、1,1-ジメチルブチル基、n-ヘプチル基、n-オクチル基)が挙げられ、これらは置換基(ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等)を有していてもよく、置換基を有するC₁～C₈のアルキル基としては、例えばシクロプロピルメチル基、(1-フェニルシクロプロピル)メチル基、(1-メチルシクロプロピル)メチル基、シクロブチルメチル基、シクロペ

ル基を表し、R₄は水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、ハロゲン原子、下記一般式(II)

【0013】

【化8】



【0014】(上記式中、R₉、R₁₀はそれぞれ独立してC₁～C₅のアルキル基を表す。)で表される基または下記一般式(III)

【0015】

【化9】

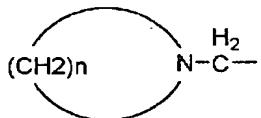
(III)

ンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-(1-ナフチル)エチル基、2-(2-ナフチル)エチル基、2-インダニルメチル基、2-(2-インダニル)エチル基等が挙げられる。ただし、置換基を有しないメチル基はR₁より除かれる。さらにR₁としては、C₃～C₇シクロアルキル基(シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等)、C₆～C₁₀のビシクロアルキル基[re1(1R, 2R, 4S)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル基等]、3-テトラヒドロフリル基またはインダニル基が挙げられる。R₁として好ましくは、C₄～C₆のアルキル基；C₄～C₇のシクロアルキル基；C₆～C₈のビシクロアルキル基；置換基として、フェニル基、ナフチル基、インダニル基または置換基を有してもよいC₃～C₇のシクロアルキル基を有するC₁～C₅のアルキル基；3-テトラヒドロフリル基もしくはインダニル基が挙げられ、さらに好ましくは、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、2-(2-インダニル)エチル基、re1(1R, 2R, 4S)ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル基または2-インダニル基が挙げられる。

【0018】R₂としては、C₁～C₄の直鎖または分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ヘプチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基等)が挙げられ、好ましくはメチル基またはエチル基、さらに好ましくはメチル基が挙げられる。

【0019】R₃としては、C₁～C₅の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基(メチル基、エチル基、n-ブチル基、イソブチル基、n-ヘプチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等)が挙げられ、こ

これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等）を有していてもよく、置換基を有するC₁～C₅のアルキル基としては、例えばベンジル基、フェニル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、4-ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基、2-キノリルメチル基等が挙げられる。さらにR₃としては、水素原子、C₃～C₇のシクロアルキル基（シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等）またはアシル基（フルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ベンゾイル基等）が挙げられる。R₃として好ましくは、水素原子；C₁～C₅のアルキル基；C₃～C₇のシクロアルキル基または酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基を置換基として有していてよいC₁～C₂のアルキル基が挙げられ、さらに好ましくは水素原子、メチル基、プロピル基、ベンチル基、シクロペンチル基、2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基、(CH₂)_n基等が挙げられる。



【0023】上記一般式(II)のR₉およびR₁₀としては、それぞれ独立してC₁～C₅の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等）が挙げられ、上記一般式(II)の基の具体例としては、1-アセチジンメチル基、1-ピロリジンメチル基、1-ビペリジンメチル基、1-ホモピペリジンメチル基、1-ピペラジンメチル基、モルフォリノメチル基等が挙げられる。

【0024】上記一般式(III)のnは2～6の整数を表し、また一つのCH₂基は酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子で置換することができる。R₄として好ましくは、水素原子、ハロゲン原子、C₁～C₃のアルキル基、ジメチルアミノメチル基、モルフォリノメチル基またはベンジル基が挙げられる。

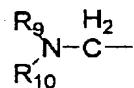
【0025】R₅、R₆、R₇およびR₈としては、それぞれ独立して水素原子、C₁～C₅の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等）またはフェニル基（フェニル基、4-メチルフェニル基、4-クロロフェニル基等）が挙げら

れる基、4-ピリジルメチル基、ベンジル基、2-キノリルメチル基、1-ナフチルメチル基、2-ナフチルメチル基またはアセチル基が挙げられる。

【0020】R₄としては水素原子、C₁～C₅の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等）が挙げられ、これらは置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等）を有していてよい。さらにR₄としては、ハロゲン原子（塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等）、下記一般式(II)または下記一般式(III)の基が挙げられる。

【0021】

【化10】



【0022】

【化11】

【III】

れ、C₁～C₅のアルキル基およびフェニル基は置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；アルキル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等）を有していてよい。R₅、R₆、R₇およびR₈として好ましくは、水素原子またはメチル基が挙げられる。

【0026】Xは-(CR₁₁R₁₂)n-（R₁₁およびR₁₂はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有してもよいC₁～C₅のアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、nは0～2の整数を表す。）または、-NR₁₃-〔R₁₃は水素原子、C₁～C₅の直鎖もしくは分岐鎖アルキル基（メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基等）が挙げられ、置換基（ハロゲン原子；水酸基；ニトロ基；シアノ基；アミノ基；カルボキシル基；シクロアルキル基；ハロアルキル基；カルバモイル基；アルコキシ基；アルキルカルボニル基；酸素原子、窒素原子、硫黄原子の中から選ばれた1個以上のヘテロ原子を含有してもよいアリール基等）を有していてよい。

く、置換基を有するアルキル基の例としては、ベンジル基、フェネチル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、5-フェニルペンチル基、ピリジルメチル基、フリルメチル基、チアゾリルメチル基が挙げられる。Xとして好ましくは、 $-(CR_{11}R_{12})n-$ としてnが0または1(nが1の場合、R₁₁およびR₁₂として好ましくはそれ各自立して水素原子、メチル基)の場合、もしくは $-NR_{13}-$ としてR₁₃が水素原子、C₁～C₃アルキル基またはベンジル基の場合が挙げられる。

【0027】上記一般式(I)で表される具体的な化合物としては、後述の実施例で製造される化合物が挙げられる。

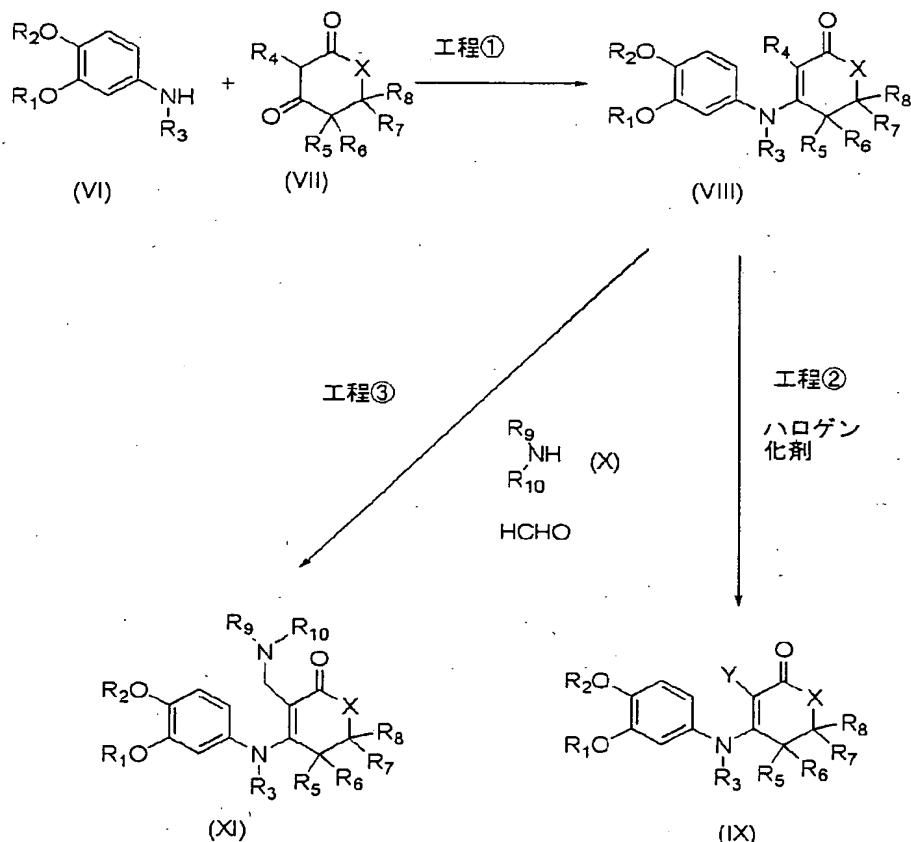
【0028】上記一般式(I)の化合物は不斉炭素原子を有しているものもあり、これらは光学異性体が存在する。この光学異性体も本発明に含まれる。また上記一般式(I)の化合物およびその光学異性体の塩も本発明に

含まれ、その塩としては、薬理学的に許容され得る塩が好ましく、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、およびシュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。さらに、本発明には、上記一般式(I)の化合物、その光学異性体およびそれらの塩の水和物および溶媒和物も含まれ、溶媒和物の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、アセトン、酢酸エチル、クロロホルム等が挙げられる。

【0029】上記一般式(I)の化合物は、公知の方法(特開昭49-85050号公報)で製造することができる。製造方法の例を下記の反応図にて説明する。

【0030】製造方法1

【化12】



【0031】上記反応図中の化合物(VIII)、(IX)および(XI)はいずれも上記一般式(I)の化合物に相当する。

【0032】工程①：アニリン誘導体(VI)と1,3-ジオニン類(VII)とを脱水縮合することにより、化合物(VIII)を合成する。本反応は、無溶媒または反応を阻害しない溶媒(例えばペンタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素

等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類；ジメチルホルムアミド等)を用い、反応温度は特に限定されないが、通常室温から反応溶媒の沸点の間で行う。また、場合により、縮合剤(例えば、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、p-トルエンスルホン酸、塩化カルシウム、酢酸)を添加して

もよい。反応溶媒として芳香族炭化水素（ベンゼン、トルエン等）を用いる場合、生成する水を共沸分離しながら行ってもよい。この反応によって得られた化合物は、公知の方法（例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等）で精製される。

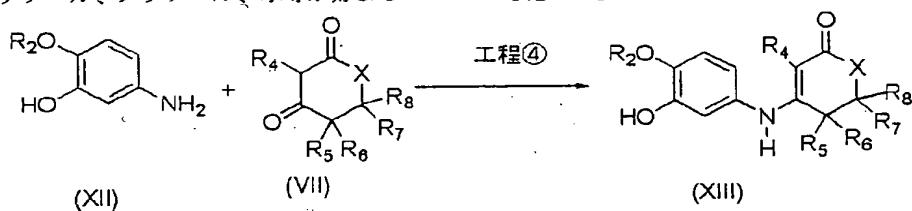
【0033】工程②：化合物(VIII)のR₄が水素原子の化合物とハロゲン化剤を反応させ、Yがハロゲン原子である化合物(IX)を合成する。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド、N-ヨードコハク酸イミドを用い、溶媒は反応を阻害しないようなものであればどのようなものでもよく、例えば、エタノール、メタノール、水等が好まし

い。この反応によって得られた化合物は公知の方法（例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等）で精製される。

【0034】工程③：特開昭49-85050号公報に記載の製造法に従い、化合物(VIII)のR₄が水素原子の化合物と、アミン類(X)およびホルムアルデヒドより反応系中で生成されるアミノアルコールを反応させ、化合物(XI)を合成する。得られた化合物は、公知の方法(例えば、結晶化、再結晶、クロマトグラフィー等)で精製される。

【0035】製造方法2

〔化13〕



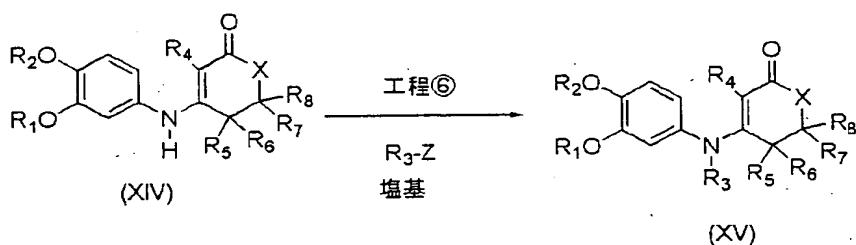
工程④

$$\begin{array}{c}
 \text{O} \\
 || \\
 \text{R}_4 - \text{C} = \text{C}(\text{X}) - \text{C}(\text{R}_7) - \text{C}(\text{R}_8) \\
 | \quad | \\
 \text{R}_5 \quad \text{R}_6 \\
 | \\
 \text{N} - \text{H} \\
 | \\
 \text{C}_6\text{H}_5
 \end{array}$$

(XIII)

工程5

R_1-OH or R_1-Z
 Ph_3P
 $DEAD$ 塩基



$$\begin{array}{c}
 \text{R}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_3-\text{N}(\text{R}_3)-\text{C}(\text{R}_4)=\text{C}(\text{R}_5)=\text{C}(\text{R}_6)-\text{C}(\text{R}_7)=\text{C}(\text{R}_8)=\text{O} \\
 | \\
 \text{R}_1\text{O}
 \end{array}$$

【0036】上記反応図中の化合物(XIV)および(XV)は上記一般式(I)の化合物に相当する。

【0037】工程④：先に記した工程①と同様の方法により、化合物(XII)と化合物(VII)から化合物(XII-I)へと変換する。

【0038】工程⑤：化合物(XIII)のヒドロキシ基をアルキル化し、化合物(XIV)を合成する。アルキル化の方法としては、塩基(例えば炭酸カリウム、水素化ナトリウム等)存在下、ハロゲン化アルキル(R_1-Z)(式中、Zはハロゲン原子を示す。)を反応させる方法やアルコール誘導体(R_1-OH)を光延反応により脱水縮合する方法等が挙げられる。

【0039】工程⑥：化合物(XIV)にさらに水素化ナトリウム等の塩基の存在下、ハロゲン化アルキル($R_3 - Z$) (式中、Zはハロゲン原子を示す。)を反応させると、化合物(XV)が得られる。

【0040】製造方法1および製造方法2において用いられる出発物質は、市販の化合物が使用できるが、1,3-ジオン類は、公知の方法（特開昭59-25392号公報、特開昭61-57583号公報、米国特許3,671,589）により製造することもできる。

【0041】本発明化合物を治療剤として用いる場合、単独または薬学的に可能な担体と複合して投与する。その組成は、化合物の溶解度、化学的性質、投与経路、投

与計画等によって決定される。

【0042】例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、丸剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤または液剤等の剤型にして、経口投与してもよいし、注射剤（静脈内、筋肉内、皮下）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等の非経口投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経口、経腸、非経口もしくは局所投与に適した医薬用の有機または無機の固体または液体の担体もしくは希釈剤を本発明化合物と共に用いることができる。例えば、経口剤の場合には乳糖、ブドウ糖、コーンスター、ショ糖等の賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、硬化油等の滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ゼラチン、アラビアゴム等の潤滑剤、その他必要に応じて界面活性剤、矯味剤等を使用して所望の投与剤型に調製することができる。

【0043】また、非経口剤の場合には、水、エタノール、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、寒天、トラガントガム等の希釈剤を用いて、必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、着色剤等を使用することができる。製剤の調製法は常法によればよい。

【0044】臨床投与量は、経口投与により用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、一般には、1日量0.01～1000mgであり、好ましくは0.01～100mgであるが、年令、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することがさらに好ましい。前記1日量の薬剤（本発明化合物）は、1日1回、または適当間隔をおいて1日に2もしくは3回に分けて投与してもよいし、間欠投与してもよい。注射剤として用いる場合には、成人に対し本発明の化合物として、1回量0.001～100mgを連続投与または間欠投与することが好ましい。また、外皮用剤として用いる場合には、成人に対して本発明の化合物を0.01～1.0%含む基剤を1日1～数回患部に塗布するが、年令、病状、症状、同時投与の有無等により適宜増減することが好ましい。

【0045】以下に、本発明を実施例および試験例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例および試験例に限定されるものではない。

【0046】

【実施例】〈実施例1〉

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン（表1の化合物N-0.1）の合成

(1) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン
2-メトキシ-5-ニトロフェノール10.00g(59ミリモル)、ブロモシクロペンタン11.01g(74ミリモル)、炭酸カリウム10.21g(74ミリモル)およびヨウ化カリウム0.98gをN,N-ジメチルホルムアミド50ml中で一晩室温攪拌する。この溶液を塩化メチレン200mlで希釈し、水で洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂:40%酢酸エチル/ヘキサンから4.5%酢酸エチル/ヘキサンの範囲のグラジェントで溶出)により精製し、真空下にて溶媒を除去・乾燥し、黄色固体の3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン12.52g(収率89.3%)を得る。

【0047】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
δ 1.64-1.68(2H, m)、1.83-1.92(4H, m)、1.99-2.05(2H, m)、3.95(3H, s)、4.85(1H, m)、6.89(1H, d, J=8.79Hz)、7.74(1H, d, J=2.44Hz)、7.88(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0048】(2) 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン1.50g(6.32ミリモル)をメタノール20mlと塩化メチレン4mlの混合液に溶解し、この溶液に10%Pd/C150mgを添加し、水素気流下(4.0kgf/cm²に加圧する)1時間激しく攪拌する。次いで、反応液の不溶物を除去するために沪過を行い、得られた沪液を減圧下、溶媒を留去し、褐色油状の粗生成物1.31gを得る。ここで得られた粗生成物は、精製せずとも十分な純度であるため、このまま次反応に用いることができる。

【0049】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
δ 1.55-1.63(2H, m)、1.80-1.92(6H, m)、3.41(2H, broad s)、3.77(3H, s)、4.72(1H, m)、6.22(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.31(1H, d, J=2.44Hz)、6.70(1H, d, J=8.30Hz)

【0050】(3) 3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン1.04g(5.02ミリモル)、1,3-シクロペンタンジオール0.51g(5.02ミリモル)およびパラトルエンスルホン酸0.03gをベンゼン30mlに溶解し、水分離管を装着した装置で、生成する水を共沸除去

しながら3時間還流する。反応後、室温に戻し、析出していく黄色結晶を吸引沪取し、結晶をジエチルエーテルで洗浄後、真空中で乾燥し、淡黄色結晶の標記化合物1.16g(収率80.4%)を得る。

【0051】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.52-1.63(2H, m)、1.81-1.96(6H, m)、2.47(2H, m)、2.73(2H, m)、3.84(3H, s)、4.72(1H, m)、5.46(1H, s)、6.41(1H, broad s)、6.67(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.73(1H, d, J=2.44Hz)、6.82(1H, d, J=8.30Hz)

【0052】(実施例2)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.2)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0.98g(4.73ミリモル)と1,3-シクロヘキサンジオン0.53g(4.73ミリモル)をベンゼン50mLに溶解し、実施例1(3)と同様の操作を行い、黄色固体の標記化合物1.25g(収率87.9%)を得る。

【0053】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.55-1.96(8H, m)、2.03(2H, m, J=6.35Hz)、2.35(2H, t, J=6.35Hz)、2.48(2H, t, J=6.35Hz)、3.83(3H, s)、4.71(1H, m)、5.43(1H, s)、6.17(1H, broad s)、6.67-6.69(2H, m)、6.80(1H, m)

【0054】(実施例3)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-5,5-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.3)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0.91g(4.40ミリモル)、ジメドン0.62g(4.40ミリモル)をベンゼン30mLに溶解し、実施例1(3)と同様の装置で5時間還流する。反応後、ベンゼンを減圧除去し、褐色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂:2%メタノール/塩化メチレンから4%メタノール/塩化メチレンの範囲のグラジェントで溶出)により精製する。真空中にて溶媒を除去・乾燥し、黄色固体の標記化合物0.98g(収率67.6%)を得る。

【0055】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.11(6H, s)、1.52-1.66(2H, m)、1.74-2.00(6H, m)、2.21(2H, s)、2.31(2H, s)、3.83(3H, s)、4.72(1H, m)、5.43(1H,

s)、6.09(1H, broad s)、6.68-6.70(2H, m)、6.80(1H, m)

【0056】(実施例4)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.4)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0.91g(4.40ミリモル)、2-メチル-1,3-シクロペンタンジオン0.49g(4.40ミリモル)およびパラトルエンスルホン酸0.02gをベンゼン50mLに溶解し、後の操作は実施例1(3)に準じて行い、黒色油状の標記化合物1.27g(収率96.2%)を得る。

【0057】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.68(3H, s)、1.61-1.96(8H, m)、2.38-2.40(2H, m)、2.56(2H, m)、3.86(3H, s)、4.75(1H, m)、6.53(1H, broad s)、6.69-6.72(2H, m)、6.82-6.84(1H, m)

【0058】(実施例5)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-5-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.5)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0.83g(4.01ミリモル)、5-メチル-1,3-シクロヘキサンジオン0.51g(4.01ミリモル)を用い、実施例1(3)と同様の方法により、淡黄色固体の標記化合物1.12g(収率88.2%)を得る。

【0059】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.08(3H, d, J=5.86Hz)、1.55-1.61(2H, m)、1.77-1.96(6H, m)、2.00-2.08(1H, m)、2.22-2.31(2H, m)、2.36-2.42(2H, m)、3.82(3H, s)、4.70(1H, m)、5.41(1H, s)、6.37(1H, broad s)、6.66-6.68(2H, m)、6.78-6.80(2H, m)

【0060】(実施例6)

2-クロロ-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.6)の合成

実施例1(3)で製造される3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン0.49g(1.69ミリモル)のエタノール-水(9:1)溶液5mLにN-クロロコハク酸イミド0.25g(1.86ミリモル)を加え、室温で1.5時間攪拌する。反応後、減圧下溶媒を留去し、次いで得られた残渣を酢酸エチル100mLで希釈し、この溶

液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、黒色油状の粗生成物を得る。ここで得られた粗生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥し、淡桃色固体の標記化合物0.45g(収率82.5%)を得る。

【0061】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.53-1.72(2H, m)、1.92-2.10(6H, m)、2.48(2H, m)、2.68(2H, m)、3.90(3H, s)、4.86(1H, m)、6.74-6.75(2H, m)、6.85(1H, d, J=8.30Hz)、7.25(1H, broad s)

【0062】(実施例7)

2-ブロモ-3-(3-シクロペニチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.7)の合成

実施例6と同様の手法を用い、N-クロロニトロ酸イミドのかわりにN-ブロモニトロ酸イミドを使用し、灰色固体の標記化合物(収率61.0%)を得る。

【0063】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.55-1.72(2H, m)、1.74-2.05(6H, m)、2.51(2H, m)、2.69(2H, m)、3.86(3H, s)、4.76(1H, m)、6.75-6.77(2H, m)、6.86(1H, d, J=7.81Hz)、7.28(1H, broad s)

【0064】(実施例8)

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.8)の合成

(1) 3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシトロベンゼン

2-メトキシ-5-ニトロフェノール1.50g(8.87ミリモル)、re1(1R, 2S, 4S)-2-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン1.04g(8.87ミリモル)およびトリフェニルホスフィン3.49g(13.30ミリモル)を乾燥テトラヒドロフラン50mlに溶解し、この溶液にジエチルアゾジカルボキシレート2.32g(13.30ミリモル)を注意深く滴下する。反応液を22時間還流した後、ジエチルエーテル100mlを加えて希釈し、水酸化ナトリウム、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、褐色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂:50%ヘキサン/塩化メチレンで溶出)により精製する。真空下にて溶媒を除去・乾燥し、黄色固体の

3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシトロベンゼン2.04g(収率87.2%)を得る。

【0065】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.18-1.26(3H, m)、1.49-1.65(3H, m)、1.73(1H, m)、1.83-1.88(1H, m)、2.36(1H, m)、2.54(1H, m)、3.94(3H, s)、4.27(1H, m)、6.88(1H, d, J=8.79Hz)、7.69(1H, d, J=2.44Hz)、7.87(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0066】(2) 3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペニチルオキシ-4-メトキシトロベンゼンのかわりに、3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシトロベンゼンを使用し、紫色油状の3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを得る。

【0067】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.08-1.19(3H, m)、1.43-1.65(3H, m)、1.71-1.76(2H, m)、2.31(1H, m)、2.50(1H, m)、2.55-2.56(2H, m)、3.76(3H, s)、4.13(1H, m)、6.21(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.28(1H, d, J=2.44Hz)、6.70(1H, d, J=8.30Hz)

【0068】(3) 3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロベンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペニチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率85.0%)を得る。

【0069】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.12-1.22(3H, m)、1.49-1.62(3H, m)、1.74(2H, m)、2.33(1H, m)、2.46-2.50(3H, m)、2.71-2.74(2H, m)、3.84(3H, s)、4.14(1H, m)、5.45(1H, s)、6.47(1H, broad s)、6.66-6.68(2H, m)、6.82(1H, d, J=8.30Hz)

【0070】(実施例9)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシア

ニリノ] - 2-シクロペンテン-1-オノン (表1の化合物No. 9) の合成

(1) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼン

2-メトキシ-5-ニトロフェノール 10.00 g (59.12ミリモル)、2-インダノール 7.93 g (59.12ミリモル) およびトリフェニルホスフィン 18.60 g (70.94ミリモル) を乾燥テトラヒドロフラン 250 ml に溶解し、この溶液にジエチルアゾジカルボキシレート 12.36 g (70.94ミリモル) を室温にて注意深く滴下する。室温で一晩攪拌した後、この溶液をジエチルエーテル 250 ml を加えて希釈し、水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄する。有機溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂: 50%ヘキサン/塩化メチレンで溶出) により精製する。真空中にて溶媒を除去・乾燥し、淡黄色固体の 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼン 12.65 g (収率 75.0%) を得る。

【0071】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 3.26 (2H, dd, J=17.09, 3.42Hz)、3.48 (2H, dd, J=17.09, 6.83Hz)、3.91 (3H, s)、5.26 (1H, m)、6.90 (1H, d, J=8.79Hz)、7.19-7.29 (4H, m)、7.81 (1H, d, J=2.44Hz)、7.93 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0072】(2) 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、紫色油状の 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンを得る。

【0073】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 3.23 (2H, dd, J=16.60, 3.90Hz)、3.35 (2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.72 (3H, s)、5.15 (1H, m)、6.27 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.37 (1H, d, J=2.44Hz)、6.73 (1H, d, J=8.30Hz)、7.15-7.24 (4H, m)

【0074】(3) 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オノン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンを使用し、無色固体の標記化合物 0.53 g (収率 85.1

%) を得る。

【0075】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 2.46-2.49 (2H, m)、2.72-2.75 (2H, m)、3.23 (2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.38 (2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.81 (3H, s)、5.14 (1H, m)、5.47 (1H, s)、6.54 (1H, broad s)、6.74 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.79 (1H, d, J=2.44Hz)、6.85 (1H, d, J=8.30Hz)、7.17-7.25 (4H, m)

【0076】(実施例10)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オノン (表1の化合物No. 10) の合成

実施例9(2)で製造される 3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリン 2.68 g (10.52ミリモル)、2-メチル-1,3-シクロペンタンジオン 1.18 g (10.52ミリモル) およびパラトルエンスルホン酸 0.07 g をトルエン 130 ml に溶解し、20時間還流する。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を塩化メチレン 100 ml で希釈し、この有機溶液を水で洗浄する。次いで溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧下溶媒を留去し、黒褐色油状の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂: 2%メタノール/塩化メチレンで溶出) で精製し、真空中で溶媒を留去・乾燥し、褐色固体の標記化合物 3.60 g (収率 98.2%) を得る。

【0077】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.68 (3H, s)、2.38-2.41 (2H, m)、2.57-2.58 (2H, m)、3.23 (2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.38 (2H, dd, J=16.60, 6.83Hz)、3.81 (3H, s)、5.15 (1H, m)、6.74-6.76 (3H, m)、6.84 (1H, d, J=9.28Hz)、7.17-7.24 (4H, m)

【0078】(実施例11)

3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オノン (表1の化合物No. 11) の合成

(1) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、フェネチルアルコールを使用し、黄色固体の 4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼン (収率 100%) を得る。

【0079】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 3.19 (2H, t, J=7.32Hz)、3.97 (3H, s)、4.28 (2H, t, J=7.32Hz)、6.90 (1H, d, J=9.28Hz)、

7. 27-7. 36 (5H, m)、7. 73 (1H, d, J=2. 93Hz)、7. 91 (1H, dd, J=9. 28, 2. 93Hz)

【0080】(2) 4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシニトロベンゼンを使用し、褐色油状の4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを得る。

【0081】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 3. 15 (2H, t, J=7. 33Hz)、3. 77 (3H, s)、4. 16 (2H, t, J=7. 33Hz)、6. 23 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)、6. 30 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 72 (1H, d, J=8. 30Hz)、7. 21-7. 33 (5H, m)

【0082】(3) 3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率87. 9%)を得る。

【0083】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 2. 41 (2H, m)、2. 69 (2H, m)、3. 14 (2H, t, J=7. 32Hz)、3. 84 (3H, s)、4. 14 (2H, t, J=7. 32Hz)、5. 41 (1H, s)、6. 70 (2H, m)、6. 82 (1H, d, J=7. 81Hz)、7. 22-7. 32 (5H, m)

【0084】(実施例12)

3-(4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 12)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例11(2)で製造される4-メトキシ-3-フェネチルオキシアニリンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率74. 2%)を得る。

【0085】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 64 (3H, s)、2. 35 (2H, m)、2. 51 (2H, m)、3. 16 (1H, t, J=7. 32Hz)、3. 87 (3H, s)、4. 18 (1H, t, J=7. 32Hz)、6. 67 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 72 (1H, dd, J=8. 79, 2. 44Hz)、6. 61-6. 77 (1H, broad)、6. 84 (1H, d, J=8. 79Hz)、7. 23-7. 33 (5H, m)

【0086】(実施例13)

3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表

ノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 13)の合成

(1) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、シクロヘキサノールを使用し、黄色固体の3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率49. 2%)を得る。

【0087】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 39-1. 43 (3H, m)、1. 56-1. 64 (3H, m)、1. 83-1. 87 (2H, m)、2. 04-2. 07 (2H, m)、3. 95 (3H, s)、4. 32 (1H, m)、6. 91 (1H, d, J=8. 79Hz)、7. 76 (1H, d, J=2. 44Hz)、7. 89 (1H, dd, J=8. 79, 2. 44Hz)

【0088】(2) 3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、褐色油状の3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0089】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 25-1. 37 (3H, m)、1. 50-1. 58 (3H, m)、1. 80 (2H, m)、2. 01 (2H, m)、3. 41 (2H, broad s)、3. 77 (3H, s)、4. 13 (1H, m)、6. 24 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)、6. 35 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 71 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0090】(3) 3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、黄色固体の標記化合物(収率65. 1%)を得る。

【0091】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 31-1. 36 (3H, m)、1. 53-1. 60 (3H, m)、1. 80 (2H, m)、2. 00 (2H, m)、2. 46 (2H, m)、2. 72 (2H, m)、3. 85 (3H, s)、4. 16 (1H, m)、5. 44 (1H, s)、6. 56 (1H, broad s)、6. 71 (1H, dd, J=8. 79, 1. 96Hz)、6. 76 (1H, d, J=1. 96Hz)、6. 84 (1H, d, J=8. 79Hz)

【0092】(実施例14)

3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表

1の化合物No. 14) の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例13(2)で製造される3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率86.0%)を得る。

【0093】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.26-1.37 (3H, m)、1.56-1.61 (3H, m)、1.68 (3H, s)、1.82 (2H, m)、2.00-2.05 (2H, m)、2.38-2.41 (2H, m)、2.55 (2H, m)、3.86 (3H, s)、4.18 (1H, m)、6.45 (1H, broad s)、6.71-6.73 (2H, m)、6.84 (1H, d, J=9.28Hz)

【0094】〈実施例15〉

3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 15)の合成

(1) 3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、シクロプロピルカルビノールを使用し、淡黄色固体の3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率89.0%)を得る。

【0095】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.40 (2H, m)、0.70 (2H, m)、1.36 (1H, m)、3.93 (2H, d, J=7.33Hz)、3.98 (3H, s)、6.91 (1H, d, J=8.79Hz)、7.73 (1H, d, J=2.44Hz)、7.90 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0096】(2) 3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、紫色油状の3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0097】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.32 (2H, m)、0.62 (2H, m)、1.30 (1H, m)、3.76 (2H, d, J=7.33Hz)、3.79 (3H, s)、3.96 (2H, broad s)、6.25 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.32 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, d, J=8.30Hz)

【0098】(3) 3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチ

ルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率81.1%)を得る。

【0099】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 0.35 (2H, m)、0.65 (2H, m)、1.32 (1H, m)、2.46 (2H, m)、2.73 (2H, m)、3.80 (2H, d, J=6.84Hz)、3.87 (3H, s)、5.44 (1H, s)、6.70 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.74 (1H, d, J=2.44Hz)、6.76-6.88 (1H, broad s)、6.83 (1H, d, J=8.30Hz)

【0100】〈実施例16〉

3-(3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 16)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例15(2)で製造される3-シクロプロピルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、黒色固体の標記化合物(収率94.4%)を得る。

【0101】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.35-0.38 (2H, m)、0.64-0.69 (2H, m)、1.34 (1H, m)、1.67 (3H, s)、2.38-2.40 (2H, m)、2.55 (2H, m)、3.84 (2H, d, J=7.32Hz)、3.89 (3H, s)、6.43 (1H, broad s)、6.69 (1H, d, J=2.44Hz)、6.73 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.85 (1H, d, J=8.30Hz)

【0102】〈実施例17〉

3-(3-ブロモ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 17)の合成

(1) 3-ブロモ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例1(1)と同様の手法を用い、ブロモシクロペンタンのかわりに、ヨウ化ブチルを用い、黄色固体の3-ブロモ-4-メトキシニトロベンゼン(収率100%)を得る。

【0103】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.00 (3H, t, J=7.33Hz)、1.52 (2H, m)、1.87 (2H, m)、3.97 (3H, s)、4.09 (2H, t, J=6.83Hz)、6.90 (1H, d, J=8.79Hz)、7.74 (1H, d, J=2.93Hz)、7.90 (1H, dd, J=8.79, 2.93Hz)

【0104】(2) 3-ブロモ-4-メトキシアニリン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3

一ブトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、紫色油状の3-ブトキシ-4-メトキシアニリンを得る。

【0105】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.96 (3H, t, J=7.32Hz)、1.48 (2H, m)、1.80 (2H, m)、3.45 (2H, broad s)、3.77 (3H, s)、3.94 (2H, t, J=6.84Hz)、6.20 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.30 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, d, J=8.30Hz)

【0106】(3) 3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オ

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロヘキセンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-ブトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率81.6%)を得る。

【0107】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.98 (3H, t, J=7.33Hz)、1.49 (2H, m)、1.82 (2H, m)、2.45-2.47 (2H, m)、2.71-2.74 (2H, m)、3.97 (2H, t, J=6.83Hz)、5.46 (1H, s)、6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.72-6.80 (1H, broad)、6.74 (1H, d, J=2.44Hz)、6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

【0108】(実施例18)

3-(3-ブトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オ (表1の化合物No.18)の合成

実施例4と同様の手法を用い、3-シクロヘキセンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例17(2)で製造される3-ブトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、茶色固体の標記化合物(収率66.2%)を得る。

【0109】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.98 (3H, t, J=7.33Hz)、1.50 (2H, m)、1.67 (3H, s)、1.84 (2H, m)、2.38-2.40 (2H, m)、2.55-2.56 (2H, m)、3.87 (3H, s)、4.00 (2H, t, J=6.83Hz)、6.51 (1H, broad s)、6.70 (1H, d, J=2.44Hz)、6.72 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.84 (1H, d, J=8.30Hz)

【0110】(実施例19)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オ (表1の化合物No.19)の合成

(1) 3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オ

3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリン1.00g (7.19ミリモル)、1,3-シクロヘキサンジオン0.83g (7.19ミリモル)およびパラトルエンスルホン酸50mgをベンゼン20ml中で4.5時間還流する。反応液を室温で一晩放置し、析出した褐色固体を吸引沪取する。結晶をベンゼンで洗浄した後、減圧下乾燥を行い、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オ1.68g(収率100%)を得る。

【0111】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 2.04 (2H, m)、2.36 (2H, t, J=6.35Hz)、2.47 (2H, t, J=6.35Hz)、3.89 (3H, s)、5.47 (1H, s)、5.65-5.90 (2H, broad)、6.67 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.75 (1H, d, J=2.44Hz)、6.79 (1H, d, J=8.30Hz)

【0112】(2) 3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オ

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-メトキシ-5-ニトロフェノールのかわりに、3-(3-ヒドロキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オを使用し、褐色固体の標記化合物(収率54.4%)を得る。

【0113】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 2.02-2.08 (2H, m)、2.37 (2H, t, J=6.35Hz)、2.48 (2H, t, J=6.35Hz)、3.22 (2H, dd, J=16.61, 3.91Hz)、3.36 (2H, dd, J=16.61, 6.35Hz)、3.80 (3H, s)、5.14 (1H, m)、5.44 (1H, s)、5.91 (1H, broads)、6.74-6.76 (2H, m)、6.82-6.84 (1H, m)、7.16-7.19 (2H, m)、7.22-7.25 (2H, m)

【0114】(実施例20)

3-(3-ベンジルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オ (表1の化合物No.20)の合成

実施例19(2)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、ベンジルアルコールを使用し、褐色固体の標記化合物(収率68.0%)を得る。

【0115】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 2.01 (2H, m, J=6.35Hz)、2.34 (2H, t, J=6.35Hz)、2.42 (2H, t, J=6.35Hz)、3.88 (3H, s)、5.11 (2H, s)、5.39 (1H, s)、5.87 (1H, broad s)、6.70 (1H, d, J=2.44Hz)、6.74 (1H, dd, J=8.7

9, 2, 44 Hz)、6, 84 (1H, d, J=8, 7 Hz)、7, 29-7, 43 (5H, m)

【0116】(実施例21)

4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オノン(表1の化合物No. 21)の合成

実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0. 60 g (2. 89ミリモル)、2, 4-ジオキソピペリジン0. 33 g (2. 89ミリモル)をベンゼン15m1、アセトニトリル4m1、メタノール1m1の混合溶媒に溶解し、室温にて24時間攪拌する。反応後、溶媒を減圧留去し、残渣にエーテルを加え、結晶化を行い、析出する褐色結晶を沪取し、減圧下乾燥し、標記化合物0. 88 g (収率100%)を得る。

【0117】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 58-1. 62 (2H, m)、1. 78-1. 93 (6H, m)、2. 51 (2H, t, J=6. 84 Hz)、3. 44 (2H, ddd, J=6. 84, 6. 84, 2. 44 Hz)、3. 83 (3H, s)、4. 72 (1H, m)、5. 12 (1H, s)、5. 34 (1H, broad)、5. 83 (1H, broad s)、6. 69 (1H, dd, J=8. 30, 1. 95 Hz)、6. 71 (1H, d, J=1. 95 Hz)、6. 80 (1H, d, J=8. 30 Hz)

【0118】(実施例22)

1-ベンジル-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-2-オノン(表1の化合物No. 22)の合成
 実施例1(2)で製造される3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリン0. 50 g (2. 41ミリモル)、1-ベンジル-2, 4-ジオキソピペリジン0. 49 g (2. 41ミリモル)をベンゼン20m1に溶解し、室温で20時間攪拌する。反応後、析出する結晶を沪取し、ベンゼンで洗浄した後、減圧下乾燥し、淡桃色固体の標記化合物0. 76 g (収率80. 6%)を得る。

【0119】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 55-1. 63 (2H, m)、1. 81-1. 96 (6H, m)、2. 46 (2H, t, J=6. 84 Hz)、3. 33 (2H, t, J=6. 84 Hz)、3. 84 (3H, s)、4. 63 (2H, s)、4. 74 (1H, m)、5. 25 (1H, s)、5. 40 (1H, broad s)、6. 67-6. 71 (2H, m)、6. 80 (1H, d, J=8. 30 Hz)、7. 28-7. 37 (5H, m)

【0120】(実施例23)

4-[3-[3-[rel (1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリ

ジン-2-オノン(表1の化合物No. 23)の合成

実施例21と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例8(2)で製造される3-[rel (1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2. 2. 1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率74. 3%)を得る。

【0121】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 12-1. 22 (3H, m)、1. 49-1. 62 (3H, m)、1. 73-1. 78 (2H, m)、2. 33 (1H, m)、2. 49-2. 53 (3H, m)、3. 45-3. 50 (2H, m)、3. 83 (3H, s)、4. 15 (1H, m)、5. 05 (1H, broad s)、5. 12 (1H, s)、5. 52 (1H, broad s)、6. 65 (1H, d, J=2. 44 Hz)、6. 69 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44 Hz)、6. 81 (1H, d, J=8. 30 Hz)

【0122】(実施例24)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-ジメチルアミノメチル-2-シクロペンテン-1-オノン(表1の化合物No. 24)の合成
 ジメチルアミン塩酸塩0. 16 g (1. 91ミリモル)およびホルムアルデヒド35%水溶液0. 18 g (2. 09ミリモル)をベンゼン2m1に溶解し、この溶液に実施例1で得られる3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オノン0. 50 g (1. 74ミリモル)をベンゼン-メタノール(1:2)溶液15m1に溶解し、室温にて注意深く滴下する。室温で一晩攪拌した後、減圧下で溶媒を除去し、淡黄色固体の残渣を得る。この残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製する。真空下にて溶媒を除去、乾燥し無色固体の標記化合物0. 55 g (収率92. 2%)を得る。

【0123】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 60-1. 63 (2H, m)、1. 82-1. 89 (4H, m)、1. 96-1. 99 (2H, m)、2. 41-2. 44 (2H, m)、2. 68-2. 72 (8H, m)、3. 77 (2H, s)、3. 84 (3H, s)、4. 75-4. 78 (1H, m)、6. 81 (2H, s)、6. 94 (1H, s)

【0124】(実施例25)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-(4-モルフォリノメチル)-2-シクロペンテン-1-オノン(表1の化合物No. 25)の合成
 実施例24と同様の手法を用い、ジメチルアミン塩酸塩のかわりに、モルフォリンを使用し、無色固体の標記化合物(収率29. 2%)を得る。

【0125】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 64-1. 95 (8H, m)、2. 40-

2. 43 (2H, m)、2. 51 (4H, broad s)、2. 67 (2H, m)、3. 37 (2H, s)、3. 75 (4H, broad s)、3. 85 (3H, s)、4. 74-4. 76 (1H, m)、6. 61-6. 63 (2H, m)、6. 84 (1H, d, J=8. 79Hz)、9. 66 (1H, broad s)

【0126】(実施例26)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 26)の合成

実施例1で製造される3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン0. 10g (0. 35ミリモル)、水素化ナトリウム(60%) 0. 02g およびヨウ化メチル0. 06g (0. 42ミリモル)をN, N-ジメチルホルムアミド4mlに溶解し室温で一晩攪拌する。反応溶液に水を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を除去し、粗生成物を得る。この粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂; 2%メタノール/塩化メチレンで溶出)により精製し、無色固体の標記化合物0. 10g (収率93. 4%)を得る。

【0127】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 61-1. 64 (2H, m)、1. 80-1. 97 (6H, m)、2. 40 (4H, m)、3. 30 (3H, s)、3. 86 (3H, s)、4. 72-4. 76 (1H, m)、5. 11 (1H, broad s)、6. 70 (1H, d, J=1. 95Hz)、6. 73 (1H, dd, J=8. 31, 1. 95Hz)、6. 86 (1H, d, J=8. 31Hz)

【0128】(実施例27)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-メチルアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 27)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例2で製造される3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率53. 6%)を得る。

【0129】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1. 61-1. 64 (2H, m)、1. 81-1. 95 (8H, m)、2. 21 (2H, t, J=6. 35Hz)、2. 30 (2H, t, J=6. 34Hz)、3. 20 (3H, s)、3. 86 (3H, s)、4. 72-4. 75 (1H, m)、5. 30 (1H, s)、6. 61 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 66 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)、6. 84 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0130】(実施例28)

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 28)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を使用し、褐色固体の標記化合物(収率66. 7%)を得る。

【0131】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 71 (2H, m)、1. 75-1. 82 (6H, m)、2. 42 (2H, broad s)、2. 52 (2H, broad s)、3. 84 (3H, s)、4. 63-4. 64 (1H, m)、4. 77 (2H, s)、5. 19 (1H, broad s)、6. 59 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 69 (1H, dd, J=8. 79, 2. 44Hz)、6. 81 (1H, d, J=8. 79Hz)、7. 17 (2H, m)、8. 58 (2H, m)

【0132】(実施例29)

3-(N-アセチル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 29)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、アセチルクロライドを使用し、無色固体の標記化合物(収率77. 6%)を得る。

【0133】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 59-1. 63 (2H, m)、1. 85-1. 95 (6H, m)、1. 98 (3H, s)、2. 38-2. 40 (2H, m)、2. 97-2. 99 (2H, m)、3. 89 (3H, s)、4. 74 (1H, m)、5. 69 (1H, s)、6. 70 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 76 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)、6. 92 (1H, d, J=8. 30Hz)

【0134】(実施例30)

3-(N-ベンジル-3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 30)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、臭化ベンジルを使用し、褐色油状の標記化合物(収率87. 9%)を得る。

【0135】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1. 56-1. 59 (2H, m)、1. 73-1. 79 (6H, m)、2. 40 (4H, broad s)、3. 83 (3H, s)、4. 58 (1H, m)、4. 76 (2H, s)、5. 27 (1H, broad s)、6. 53 (1H, d, J=2. 44Hz)、6. 67 (1H, dd, J=8. 30, 2. 44Hz)、6. 79 (1H, d, J=8. 30Hz)、7. 19-7. 32 (5H, m)

【0136】(実施例31)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 31)の合成

実施例1(3)と同様の手法を用い、1, 3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-エチル-1, 3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率94.1%)を得る。

【0137】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.05 (3H, t, J=7.33Hz)、1.61-1.66 (2H, m)、1.82-1.96 (6H, m)、2.22 (2H, q, J=7.33Hz)、2.36-2.39 (2H, m)、2.55 (2H, t, J=4.88Hz)、3.86 (3H, s)、4.74-4.77 (1H, m)、6.48 (1H, broad s)、6.69-6.71 (2H, m)、6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

【0138】〈実施例32〉
 2-エチル-3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 32)の合成

実施例9と同様の手法を用い、1, 3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-エチル-1, 3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率91.5%)を得る。

【0139】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.06 (3H, t, J=7.32Hz)、2.22 (2H, q, J=7.32Hz)、2.38-2.41 (2H, m)、2.57-2.58 (2H, m)、3.25 (2H, dd, J=16.60, 3.90Hz)、3.39 (2H, dd, J=16.60, 6.34Hz)、3.83 (3H, s)、5.16-5.20 (1H, m)、6.44 (1H, broad s)、6.74-6.77 (2H, m)、6.84-6.87 (1H, m)、7.18-7.25 (4H, m)

【0140】〈実施例33〉
 2-ベンジル-3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 33)の合成

実施例1(3)と同様の手法を用い、1, 3-シクロペンタンジオンのかわりに、2-ベンジル-1, 3-シクロペンタンジオンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率96.5%)を得る。

【0141】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.62-1.91 (8H, m)、2.44-2.47 (2H, m)、2.57-2.59 (2H, m)、3.62 (2H, s)、3.81 (3H, s)、4.64-4.66 (1H, m)、6.32 (1H, s)、6.40 (1H, d, J=2.44Hz)、6.46 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.75 (1H, d, J=8.30Hz)、7.22-

7.33 (5H, m)

【0142】〈実施例34〉

3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 34)の合成

(1) 3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシニトロベンゼン実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、2-(2-インダニル)エタノールを使用し、黄色固体の3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシニトロベンゼン(収率97.2%)を得る。

【0143】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 2.12 (2H, q, J=6.83Hz)、2.68-2.74 (3H, m)、3.11-3.17 (2H, m)、3.97 (3H, s)、4.18 (2H, t, J=6.83Hz)、6.91 (1H, d, J=9.27Hz)、7.13-7.16 (2H, m)、7.19-7.22 (2H, m)、7.77 (1H, d, J=2.93Hz)、7.92 (1H, dd, J=9.27, 2.93Hz)

【0144】(2) 3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、桃色固体の3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率97.7%)を得る。

【0145】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 2.08 (2H, q, J=6.35Hz)、2.47-2.50 (2H, m)、2.65-2.75 (5H, m)、3.09-3.13 (2H, m)、3.87 (3H, s)、4.06 (2H, t, J=6.35Hz)、5.48 (1H, s)、6.47 (1H, broad s)、6.72 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.76 (1H, d, J=2.44Hz)、6.85 (1H, d, J=8.30Hz)、7.12-7.15 (2H, m)、7.18-7.22 (2H, m)

【0146】〈実施例35〉

3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 35)の合成

実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例3

4(2)で製造される3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、褐色固体の標記化合物(収率96.3%)を得る。

【0147】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.68(3H, s)、2.08(2H, m)、2.39-2.40(2H, m)、2.56(2H, m)、2.67-2.70(3H, m)、3.11-3.13(2H, m)、3.87(3H, s)、4.08(2H, t, J=6.83Hz)、6.63(1H, broad s)、6.72-6.74(2H, m)、6.84(1H, d, J=8.78Hz)、7.12-7.14(2H, m)、7.18-7.20(2H, m)

【0148】〈実施例36〉

3-[4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.36)の合成

(1) 4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)ニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、3-ヒドロキシ-2,3,4,5-テトラヒドロフランを使用し、淡橙色固体の4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)ニトロベンゼン(収率84.2%)を得る。

【0149】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 2.17-2.23(1H, m)、2.25-2.35(1H, m)、3.91-3.95(1H, m)、3.96(3H, s)、3.98-4.07(3H, m)、5.02(1H, m)、6.93(1H, d, J=8.79Hz)、7.70(1H, d, J=2.45Hz)、7.94(1H, dd, J=8.79, 2.45Hz)

【0150】(2) 3-[4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)ニトロベンゼンを使用し、紫色固体の4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率87.4%)を得る。

【0151】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 2.17-2.21(2H, m)、2.47-2.50(2H, m)、2.73-2.75(2H, m)、3.85(3H, s)、3.87-3.93(1

H, m)、3.96-4.06(3H, m)、4.91(1H, m)、5.44(1H, s)、6.47(1H, broad s)、6.69(1H, d, J=2.44Hz)、6.76(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.87(1H, d, J=8.30Hz)

【0152】〈実施例37〉

3-[4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.37)の合成

実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例36(2)で製造される4-メトキシ-3-(3-2,3,4,5-テトラヒドロフラニルオキシ)アニリンを使用し、暗紫色固体の標記化合物(収率67.5%)を得る。

【0153】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.68(3H, s)、2.18-2.22(2H, m)、2.39-2.41(2H, m)、2.56(2H, m)、3.87(3H, s)、3.89-3.94(1H, m)、3.97-4.07(3H, m)、4.94(1H, m)、6.47(1H, broad s)、6.67(1H, d, J=1.96Hz)、6.77(1H, dd, J=8.30, 1.96Hz)、6.87(1H, d, J=8.30Hz)

【0154】〈実施例38〉

3-(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ)-6,6-ジメチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.38)の合成

実施例1と同様の手法を用い、1,3-シクロペンタンジオンのかわりに、4,4-ジメチル-1,3-シクロヘキサンジオンを使用し、無色固体の標記化合物(収率93.6%)を得る。

【0155】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 1.15(6H, s)、1.56-1.62(2H, m)、1.80-1.94(6H, m)、1.87(2H, t, J=6.35Hz)、2.49(2H, t, J=6.35Hz)、3.83(3H, s)、4.72(1H, m)、5.33(1H, s)、5.78(1H, broad s)、6.68-6.71(2H, m)、6.80(1H, d, J=7.81Hz)

【0156】〈実施例39〉

3-(3-シクロペンチルオキシ)-4-メトキシアニリノ)-5-フェニル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.39)の合成

実施例1と同様の手法を用い、1,3-シクロペンタンジオンのかわりに、5-フェニル-1,3-シクロヘキサンジオンを使用し、淡黄色固体の標記化合物(収率87.0%)を得る。

【0157】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.60-1.63 (2H, m)、1.81-2.05 (6H, m)、2.53-2.63 (3H, m)、2.83 (1H, dd, J=16.11, 12.21Hz)、3.43 (1H, m)、3.84 (3H, s)、4.73 (1H, m)、5.50 (1H, s)、5.95 (1H, broad s)、6.70-6.72 (2H, m)、6.81-6.83 (1H, m)、7.27-7.29 (3H, m)、7.35-7.39 (2H, m)

【0158】〈実施例40〉

3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン (表1の化合物No. 40) の合成。

(1) 3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、シクロペンチルメタノールを使用し、黄色固体の3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン (収率98.6%)を得る。

【0159】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.34-1.43 (2H, m)、1.55-1.69 (4H, m)、1.85-1.92 (2H, m)、2.47 (1H, m, J=7.32Hz)、3.95 (2H, d, J=7.32Hz)、3.96 (3H, s)、6.90 (1H, d, J=8.79Hz)、7.74 (1H, d, J=2.93Hz)、7.90 (1H, dd, J=8.79, 2.93Hz)

【0160】(2) 3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、紫色油状の3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、淡黄色固体の標記化合物 (収率97.1%)を得る。

【0161】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.31-1.40 (2H, m)、1.55-1.70 (4H, m)、1.83-1.90 (2H, m)、2.40-2.49 (3H, m)、2.73 (2H, m)、3.83 (2H, d, J=7.32Hz)、3.86 (3H, s)、5.47 (1H, s)、6.53 (1H, broad s)、6.69 (1H, dd, J=8.79, 1.96Hz)、6.74 (1H, d, J=1.96Hz)、6.84 (1H, d, J=8.79Hz)

【0162】〈実施例41〉

3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン (表1の化合物No. 41) の合成

実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例40(2)で製造される3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、無色固体の標記化合物 (収率95.9%)を得る。

【0163】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.34-1.39 (2H, m)、1.57-1.66 (4H, m)、1.68 (3H, s)、1.83-1.90 (2H, m)、2.39-2.46 (3H, m)、2.55-2.56 (2H, m)、3.86 (2H, d, J=6.84Hz)、3.87 (3H, s)、6.38 (1H, broad s)、6.70-6.73 (2H, m)、6.84 (1H, d, J=8.30Hz)

【0164】〈実施例42〉

3-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン (表1の化合物No. 42) の合成

(1) 4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、2-(1-ナフチル)エタノールを使用し、黄色固体の4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ニトロベンゼン (収率98.6%)を得る。

【0165】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 3.68 (2H, t, J=7.32Hz)、3.97 (3H, s)、4.41 (2H, t, J=7.32Hz)、6.90 (1H, d, J=9.28Hz)、7.42-7.50 (2H, m)、7.50-7.58 (2H, m)、7.71 (1H, d, J=2.93Hz)、7.79 (1H, dd, J=6.35, 2.93Hz)、7.88 (1H, dd, J=6.84, 1.47Hz)、7.90 (1H, dd, J=9.28, 2.93Hz)、8.11 (1H, d, J=8.30Hz)

【0166】(2) 3-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]ニトロベンゼンを使用し、紫色油状の4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニ

リンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率95.5%）を得る。

【0167】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 2.42-2.45 (2H, m)、2.65-2.68 (2H, m)、3.66 (2H, t, J=7.33Hz)、3.88 (3H, s)、4.30 (2H, t, J=7.33Hz)、5.40 (1H, s)、6.34 (1H, broad s)、6.65 (1H, d, J=2.45Hz)、6.71 (1H, dd, J=8.30, 2.45Hz)、6.85 (1H, d, J=8.30Hz)、7.42-7.56 (4H, m)、7.77 (1H, dd, J=6.35, 3.42Hz)、7.86-7.88 (1H, m)、8.10 (1H, d, J=8.30Hz)

【0168】〈実施例43〉

3-[4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン（表1の化合物No.43）の合成
 実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例42(2)で製造される4-メトキシ-3-[2-(1-ナフチル)エトキシ]アニリンを使用し、暗褐色固体の標記化合物（収率98.2%）を得る。

【0169】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.63 (3H, s)、2.34-2.36 (2H, m)、2.47-2.48 (2H, m)、3.67 (2H, t, J=7.82Hz)、3.90 (3H, s)、4.32 (2H, t, J=7.82Hz)、6.27 (1H, broad s)、6.58 (1H, d, J=2.44Hz)、6.71 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.85 (1H, d, J=8.30Hz)、7.42-7.45 (2H, m)、7.48-7.55 (2H, m)、7.77 (1H, dd, J=6.84, 2.93Hz)、7.87-7.89 (1H, m)、8.10 (1H, d, J=7.82Hz)

【0170】〈実施例44〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン（表1の化合物No.44）の合成

実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例8(2)で製造される3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、褐色油状の標記化合物（収率100%）を得る。

【0171】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.12-1.18 (2H, m)、1.21-1.23 (1H, m)、1.48-1.54 (1H, m)、1.56-1.64 (2H, m)、1.68 (3

H, s)、1.72-1.80 (3H, m)、2.39-2.41 (2H, m)、2.51 (1H, d, J=4.39Hz)、2.55-2.56 (2H, m)、3.85 (3H, s)、4.16-4.17 (1H, m)、6.47 (1H, broad s)、6.65 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.83 (1H, d, J=8.79Hz)

【0172】〈実施例45〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-エチル-2-シクロペンテン-1-オン（表1の化合物No.45）の合成

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例8(2)で製造される3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、1,3-シクロペンタジオンのかわりに2-エチル-1,3-シクロペンタジオンを使用し、暗褐色油状の標記化合物（収率100%）を得る。

【0173】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.05 (3H, t, J=7.81Hz)、1.14-1.18 (2H, m)、1.21-1.24 (1H, m)、1.49-1.64 (3H, m)、1.71-1.80 (3H, m)、2.22 (2H, q, J=7.81Hz)、2.36-2.39 (2H, m)、2.50-2.51 (1H, m)、2.53-2.55 (2H, m)、3.85 (3H, s)、4.17 (1H, d, J=6.35Hz)、6.51 (1H, broad s)、6.65 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.83 (1H, d, J=8.30Hz)

【0174】〈実施例46〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン（表1の化合物No.46）の合成

実施例45と同様の手法を用い、2-エチル-1,3-シクロペンタジオンのかわりに、2-メチル-1,3-シクロヘキサンジオノンを使用し、淡褐色固体の標記化合物（収率86.0%）を得る。

【0175】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.13-1.26 (3H, m)、1.48-1.63 (3H, m)、1.74-1.80 (3H, m)、1.83 (3H, s)、1.88 (2H, m)、2.36-2.39 (4H, m)、2.50-2.51 (1H, m)、3.85 (3H, s)、4.17 (1H, d, J=5.86Hz)、6.16 (1H, broad s)、6.59 (1H, d, J=2.44Hz)

z)、6.64(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.82(1H, d, J=8.30Hz)

【0176】〈実施例47〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-メチルアニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No. 47)の合成
実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロベンテン-1-オンのかわりに、実施例44で得られる3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オンを使用し、褐色油状の標記化合物(収率42.2%)を得る。

【0177】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.10-1.16(2H, m)、1.19-1.22(1H, m)、1.25(3H, s)、1.47-1.60(3H, m)、1.72-1.76(2H, m)、2.33(1H, broad)、2.38-2.41(2H, m)、2.48-2.49(1H, m)、2.60-2.61(2H, m)、3.42(3H, s)、3.85(3H, s)、4.16(1H, d, J=6.35Hz)、6.65(1H, d, J=2.44Hz)、6.72(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.83(1H, d, J=8.79Hz)

【0178】〈実施例48〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 48)の合成

実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例9(2)で製造される3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンを使用し、1,3-シクロヘキサンジオンのかわりに2-メチル-1,3-シクロヘキサンジオンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率94.2%)を得る。

【0179】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.84(3H, s)、1.89-1.94(2H, m)、2.36-2.40(4H, m)、3.24(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.39(2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.83(3H, s)、5.17(1H, m)、6.13(1H, broad s)、6.70-6.72(2H, m)、6.85(1H, d, J=8.79Hz)、7.18-7.23(2H, m)、7.24-7.28(2H, m)

【0180】〈実施例49〉

3-[4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロ

ピル]メトキシ]アニリノ]-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No. 49)の合成

(1) 4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]ニトロベンゼン
実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、1-フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色固体の4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]ニトロベンゼン(収率69.3%)を得る。

【0181】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.03-1.06(4H, m)、3.92(3H, s)、4.14(2H, s)、6.86(1H, d, J=8.79Hz)、7.20-7.24(1H, m)、7.29-7.32(2H, m)、7.43-7.45(2H, m)、7.63(1H, d, J=2.44Hz)、7.87(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)

【0182】(2) 3-[4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]アニリノ]-2-シクロベンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]ニトロベンゼンを使用し、紫色油状の4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]アニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]アニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率93.3%)を得る。

【0183】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 0.98-1.03(4H, m)、2.42-2.45(2H, m)、2.67-2.69(2H, m)、3.79(3H, s)、4.03(2H, s)、5.40(1H, s)、6.61(1H, d, J=1.95Hz)、6.66(1H, dd, J=8.79, 1.95Hz)、6.78(1H, broad s)、6.79(1H, d, J=8.79Hz)、7.18-7.22(1H, m)、7.27-7.31(2H, m)、7.42-7.44(2H, m)

【0184】〈実施例50〉

3-[4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]アニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No. 50)の合成
実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例49(2)で製造される4-メトキシ-3-[1-フェニルシクロプロピル]メトキシ]アニリンを使用し、無色固体の標記化合物(収率42.1%)を得る。

【0185】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)

δ 0.98-1.00 (2H, m)、1.03-1.06 (2H, m)、1.64 (3H, s)、2.35-2.36 (2H, m)、2.47 (2H, m)、3.81 (3H, s)、4.07 (2H, s)、6.54 (2H, broad)、6.68 (1H, dd, $J=8.79, 1.95\text{Hz}$)、6.80 (1H, d, $J=8.79\text{Hz}$)、7.16-7.31 (3H, m)、7.43-7.44 (2H, m)

【0186】(実施例51)

3-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.51)の合成

(1) 3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン

実施例9(1)と同様の手法を用い、2-インダノールのかわりに、1-フェニルシクロプロピルメタノールを使用し、黄色固体の3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼン(収率90.6%)を得る。

【0187】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.86-2.02 (4H, m)、2.15-2.23 (2H, m)、2.87 (1H, m)、3.96 (3H, s)、4.06 (2H, d, $J=6.84\text{Hz}$)、6.90 (1H, d, $J=9.28\text{Hz}$)、7.74 (1H, d, $J=2.93\text{Hz}$)、7.90 (1H, dd, $J=9.28, 2.93\text{Hz}$)

【0188】(2) 3-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン

実施例1(2)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシニトロベンゼンのかわりに、3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシニトロベンゼンを使用し、紫色油状の3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリンを得る。次いで実施例1(3)と同様の手法を用い、3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリンのかわりに、3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率92.8%)を得る。

【0189】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.83-1.98 (4H, m)、2.13-2.20 (2H, m)、2.47-2.49 (2H, m)、2.73-2.74 (2H, m)、2.83 (1H, m)、3.86 (3H, s)、3.95 (2H, d, $J=7.33\text{Hz}$)、5.47 (1H, s)、6.60 (1H, broad s)、6.70 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)、6.75 (1H, s)、6.83 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)

【0190】(実施例52)

3-(3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No.52)の合成

実施例10と同様の手法を用い、3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例51(2)で製造される3-シクロブチルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、無色固体の標記化合物(収率92.7%)を得る。

【0191】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.68 (3H, s)、1.84-2.00 (4H, m)、2.07-2.21 (2H, m)、2.39-2.41 (2H, m)、2.56-2.57 (2H, m)、2.84 (1H, m, $J=6.84\text{Hz}$)、3.87 (3H, s)、3.97 (2H, d, $J=6.84\text{Hz}$)、6.44 (1H, broad s)、6.71-6.73 (2H, m)、6.84 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)

【0192】(実施例53)

3-[3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.53)の合成

実施例46と同様の手法を用い、3-[re1 (1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例34(2)で製造される3-[2-(2-インダニル)エトキシ]-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率92.0%)を得る。

【0193】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.84 (3H, s)、1.89 (2H, m)、2.09 (2H, q, $J=6.35\text{Hz}$)、2.36-2.39 (4H, m)、2.68-2.70 (3H, m)、3.12-3.14 (2H, m)、3.88 (3H, s)、4.09 (2H, t, $J=6.35\text{Hz}$)、6.13 (1H, broad s)、6.67 (1H, s)、6.68 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)、6.84 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)、7.14 (2H, m)、7.19-7.20 (2H, m)

【0194】(実施例54)

3-(3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.54)の合成

実施例46と同様の手法を用い、3-[re1 (1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例40(2)で製造される3-シクロペンチルメトキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率91.6%)を得る。

【0195】 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3)

δ 1.35-1.39 (2H, m)、1.60-1.66 (4H, m)、1.83 (3H, s)、1.83-1.90 (4H, m)、2.36-2.39 (4H, m)、2.44 (1H, m)、3.86 (2H, d, $J=9.76\text{Hz}$)、3.87 (3H, s)、6.

1.5 (1H, broad s)、6.65-6.67 (2H, m)、6.83 (1H, d, J=8.79 Hz)

【0196】(実施例55)

3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 55)の合成

実施例46と同様の手法を用い、3-[rel (1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例13(2)で製造される3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率81.2%)を得る。

【0197】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.24-1.42 (3H, m)、1.49-1.62 (2H, m)、1.65-1.92 (5H, m)、1.83 (3H, s)、2.01-2.04 (2H, m)、2.37-2.39 (4H, m)、3.86 (3H, s)、4.18 (1H, m)、6.11 (1H, broad s)、6.66-6.68 (2H, m)、6.84 (1H, d, J=9.27Hz)

【0198】(実施例56)

3-(N-ベンジル-3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 56)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例13(3)で製造される3-(3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンを使用し、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、黄色油状の標記化合物(収率89.4%)を得る。

【0199】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.22-1.29 (3H, m)、1.41-1.49 (2H, m)、1.56-1.58 (1H, m)、1.76-1.79 (2H, m)、1.85-1.88 (2H, m)、2.41 (4H, broad s)、3.84 (3H, s)、3.96-4.01 (1H, m)、4.75 (2H, s)、5.38 (1H, broad s)、6.52 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.81 (1H, d, J=8.79Hz)、7.20-7.34 (5H, m)

【0200】(実施例57)

3-[3-シクロヘキシルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 57)の合成

実施例56と同様の手法を用い、臭化ベンジルのかわりに、2-(ブロモメチル)ナフタレンを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率85.1%)を得る。

【0201】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.08-1.18 (3H, m)、1.31-1.40 (2H, m)、1.47-1.51 (1H, m)、1.61-1.64 (2H, m)、1.73-1.75 (2H, m)、2.42 (4H, broad s)、3.82 (3H, s)、3.84-3.90 (1H, m)、4.90 (2H, s)、5.47 (1H, broad s)、6.49 (1H, broad)、6.72 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.80 (1H, d, J=8.79Hz)、7.35 (1H, d, J=8.30Hz)、7.46-7.48 (2H, m)、7.60 (1H, s)、7.74-7.83 (3H, m)

【0202】(実施例58)

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-キノリンメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 58)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を使用し、黒褐色油状の標記化合物(収率96.8%)を得る。

【0203】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.52 (2H, m)、1.76 (6H, m)、2.42 (2H, broad)、2.61 (2H, broad)、3.83 (3H, s)、4.60 (1H, m)、5.08 (2H, s)、5.19 (1H, broad)、6.79-6.85 (3H, m)、7.38 (1H, d, J=8.30Hz)、7.55 (1H, dd, J=7.33, 6.83Hz)、7.73 (1H, dd, J=8.30, 6.83Hz)、7.82 (1H, d, J=8.30Hz)、8.03 (1H, d, J=8.30Hz)、8.15 (1H, d, J=8.30Hz)

【0204】(実施例59)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-プロピルアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 59)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、ヨウ化プロピルを使用し、褐色油状の標記化合物(収率95.1%)を得る。

【0205】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.99 (3H, t, J=7.33Hz)、1.63 (4H, m)、1.82-1.95 (6H, m)、2.35 (4H, broad)、3.50 (2H, t, J=7.32Hz)、4.74 (1H, m)、5.20 (1H, broad)、6.66 (1H, d, J=2.45Hz)、6.71 (1H, dd, J=8.30, 2.45Hz)、6.86 (1H, d, J=8.30Hz)

【0206】(実施例60)

3-(N-シクロペンチル-3-シクロペンチルオキシ

-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 60)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、ブロモシクロペンタンを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率27.3%)を得る。

【0207】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.46 (2H, broad)、1.55 (4H, m)、1.63 (2H, m)、1.85-1.93 (8H, m)、2.30 (4H, broad)、3.87 (3H, s)、4.11 (1H, broad)、4.73 (1H, m)、5.26 (1H, broad)、6.59 (1H, d, J=2.44Hz)、6.64 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.84 (1H, d, J=8.30Hz)

【0208】(実施例61)

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 61)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、2-(クロロメチル)ビリジン塩酸塩を使用し、黄褐色油状の標記化合物(収率81.6%)を得る。

【0209】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.60-1.63 (2H, m)、1.80-1.87 (6H, m)、2.41-2.58 (4H, broad)、3.84 (3H, s)、4.65 (1H, broad)、4.90 (2H, s)、5.12 (1H, broad)、6.76-6.82 (3H, m)、7.19-7.22 (2H, m)、7.66 (1H, dd, J=7.81, 7.81, 1.47Hz)、8.58 (1H, d, J=4.40Hz)

【0210】(実施例62)

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 62)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、2-(ブロモメチル)ナフタレンを使用し、淡桃色油状の標記化合物(収率92.3%)を得る。

【0211】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.46-1.49 (2H, m)、1.65-1.71 (6H, m)、2.42 (4H, broad)、3.82 (3H, s)、4.48 (1H, m)、4.91 (2H, s)、5.45 (1H, broad)、6.49 (1H, broad)、6.69 (1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.78 (1H, d, J=8.79Hz)、7.35 (1H, dd, J=8.30, 1.47Hz)、7.47-7.49 (2H, m)、7.61 (1H, s)、7.75-7.77 (1H, m)、7.80-7.83 (2H, m)

【0212】(実施例63)

3-[3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-(3-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 63)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、3-(クロロメチル)ビリジン塩酸塩を使用し、褐色油状の標記化合物(収率77.2%)を得る。

【0213】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.59-1.60 (2H, m)、1.80-1.85 (6H, m)、2.41 (4H, broad)、3.84 (3H, s)、4.61 (1H, m)、4.78 (2H, s)、5.29 (1H, broad)、6.52 (1H, d, J=2.44Hz)、6.64 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.80 (1H, d, J=8.30Hz)、7.25-7.28 (1H, m)、7.56 (1H, d, J=7.32Hz)、8.45 (1H, d, J=1.95Hz)、8.55 (1H, dd, J=4.88, 1.95Hz)

【0214】(実施例64)

3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ-N-ペンチルアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 64)の合成

実施例26と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、ヨウ化アミルを使用し、褐色油状の標記化合物(収率100%)を得る。

【0215】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 0.88 (3H, t, J=6.84Hz)、1.25-1.33 (4H, m)、1.63-1.68 (4H, m)、1.82-1.86 (2H, m)、1.89-1.95 (4H, m)、2.35 (4H, broad)、3.53 (2H, bt, J=7.81Hz)、3.87 (3H, s)、4.74 (1H, m)、5.20 (1H, broad)、6.65 (1H, d, J=2.44Hz)、6.70 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.86 (1H, d, J=8.30Hz)

【0216】(実施例65)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-メチルアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 65)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例19(1)で製造される3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オンを使用し、黄色油状の標記化合物(収率83.2%)を得る。

【0217】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.90-1.93 (2H, m)、2.24 (2H, t, J=6.35Hz)、2.32 (2H, t, J=6.35Hz)、3.23 (2H, dd, J=1.6.

6.0, 3.42Hz)、3.23(3H, s)、3.39(2H, dd, J=16.60, 6.34Hz)、3.83(3H, s)、5.16(1H, m, J=3.42Hz)、5.31(1H, s)、6.69(1H, d, J=2.44Hz)、6.72(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.86(1H, d, J=8.30Hz)、7.18-7.21(2H, m)、7.24-7.26(2H, m)

【0218】(実施例66)

3-[N-ベンジル-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 66)の合成

実施例65と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率55.6%)を得る。

【0219】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.94-1.97(2H, m)、2.31-2.36(4H, m)、3.09(2H, dd, J=16.60, 3.91Hz)、3.23(2H, dd, J=16.60, 6.34Hz)、3.80(3H, s)、4.79(2H, s)、5.00(1H, m, J=3.42Hz)、5.45(1H, s)、6.56(1H, d, J=2.44Hz)、6.72(1H, d, J=8.30, 2.44Hz)、6.82(1H, d, J=8.30Hz)、7.16-7.23(7H, m)、7.28-7.35(2H, m)

【0220】(実施例67)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 67)の合成

実施例65と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに2-(プロモメチル)ナフタレンを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率48.9%)を得る。

【0221】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.96-1.99(2H, m)、2.33-2.38(4H, m)、2.95(2H, m)、3.06(2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.79(3H, s)、4.90(1H, m, J=3.42Hz)、4.94(2H, s)、5.56(1H, s)、6.50(1H, d, J=2.44Hz)、6.76(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.82(1H, d, J=8.79Hz)、7.04-7.06(2H, m)、7.12-7.14(2H, m)、7.35-7.37(1H, m)、7.47-7.50(2H, m)、7.62(1H, s)、7.77-7.84(3H, m)

【0222】(実施例68)

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 68)の合成

実施例65と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに2-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率70.5%)を得る。

【0223】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.94-1.99(2H, m)、2.31(2H, t, J=6.35Hz)、2.40(2H, t, J=6.35Hz)、3.16(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.32(2H, dd, J=16.60, 6.84Hz)、3.81(3H, s)、4.92(2H, s)、5.09(1H, m)、5.29(1H, s)、6.82-6.85(3H, m)、7.17-7.28(6H, m)、7.67(1H, d, dd, J=7.81, 7.81, 1.96Hz)、8.58(1H, bd, J=3.91Hz)

【0224】(実施例69)

2-ベンジル-3-(3-シクロヘキセン-1-オニル)アニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 69)の合成

実施例1と同様の手法を用い、1,3-シクロヘキセン-1-オニルのかわりに、2-ベンジル-1,3-シクロヘキサンジオニルを使用し、淡桃色固体の標記化合物(収率94.1%)を得る。

【0225】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.61(2H, broad)、1.82-1.91(6H, m)、1.95(2H, m, J=6.35Hz)、2.40(2H, t, J=6.35Hz)、2.47(2H, t, J=6.35Hz)、3.81(3H, s)、3.84(2H, s)、4.63(1H, m)、6.21(1H, broad s)、6.31(1H, d, J=2.44Hz)、6.40(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.73(1H, d, J=8.79Hz)、7.18-7.31(5H, m)

【0226】(実施例70)

3-(3-シクロヘキセン-1-オニル)アニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No. 70)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロヘキセン-1-オニル)アニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オニルのかわりに、実施例4で製造される3-(3-シクロヘキセン-1-オニル)アニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オニルを使用し、茶褐色固体の標記化合物(収率62.8%)を得る。

【0227】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.26(3H, s)、1.59-1.62(2H, m)、1.81-1.94(6H, m)、2.39-2.41(2H, m)、2.59-2.60(2H, m)、3.42(3H, s)、3.86(3H, s)、4.73(1H, m, J=3.42Hz)、6.69

(1H, d, J=2.44Hz)、6.73(1H, d, J=8.79, 2.44Hz)、6.83(1H, d, J=8.79Hz)

【0228】〈実施例71〉

3-(N-ベンジル-3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.71)の合成

実施例70と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、褐色固体の標記化合物(収率27.5%)を得る。

【0229】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.30(3H, s)、1.55-1.56(2H, m)、1.77(6H, broad)、2.41-2.43(2H, m)、2.66-2.67(2H, m)、3.79(3H, s)、4.55(1H, m)、4.92(2H, s)、6.55(1H, d, J=2.44Hz)、6.66(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.75(1H, d, J=8.79Hz)、7.21-7.37(5H, m)

【0230】〈実施例72〉

3-[3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシ-N-(2-キノリンメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.72)の合成

実施例70と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を使用し、赤褐色油状の標記化合物(収率36.2%)を得る。

【0231】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.29(3H, s)、1.50(2H, broad)、1.73(6H, broad)、2.42-2.43(2H, m)、2.76(2H, broad)、3.81(3H, s)、4.55(1H, m)、5.20(2H, s)、6.74-6.80(3H, m)、7.35(1H, d, J=8.30Hz)、7.55(1H, m)、7.74(1H, m)、7.83(1H, d, J=8.30Hz)、8.04(1H, d, J=8.30Hz)、8.16(1H, d, J=8.30Hz)

【0232】〈実施例73〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.73)の合成

実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロベンテン-1-オンのかわりに、実施例10で製造される3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オンを使用し、ヨウ化メチルのかわりに、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を使用し、褐色油状の標記化合物

(収率38.8%)を得る。

【0233】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.34(3H, s)、2.43-2.45(2H, m)、2.63(2H, m)、3.12(2H, d, d, J=16.60, 3.90Hz)、3.25(2H, dd, J=16.60, 6.84Hz)、3.80(3H, s)、4.95(2H, s)、5.04(1H, m, J=3.42Hz)、6.64(1H, d, J=2.44Hz)、6.72(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.79(1H, d, J=8.30Hz)、7.17-7.23(6H, m)、8.62-8.64(2H, m)

【0234】〈実施例74〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-メチル-2-シクロベンテン-1-オン(表1の化合物No.74)の合成

実施例73と同様の手法を用い、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩のかわりに、2-(ブロモメチル)ナフタレンを使用し、褐色油状の標記化合物(収率24.9%)を得る。

【0235】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.35(3H, s)、2.45-2.48(2H, m)、2.75(2H, broad)、2.93(2H, dd, J=16.60, 3.91Hz)、3.04(2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.78(3H, s)、4.86(1H, m, J=3.42Hz)、5.09(2H, s)、6.54(1H, broad s)、6.77(2H, s)、7.03-7.05(2H, m)、7.11-7.13(2H, m)、7.36-7.39(1H, m)、7.50-7.52(2H, m)、7.64(1H, s)、7.80-7.88(3H, m)

【0236】〈実施例75〉

3-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-メチル-2-シクロヘキセン-1-オン(表1の化合物No.75)の合成

実施例46と同様の手法を用い、3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘpta-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリンのかわりに、実施例1(2)で製造される3-(3-シクロベンチルオキシ-4-メトキシアニリンを使用し、淡灰色固体の標記化合物(収率85.9%)を得る。

【0237】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 1.63(2H, m)、1.83(3H, s)、1.87-1.96(8H, m)、2.38(4H, t, J=6.35Hz)、3.86(3H, s)、4.75(1H, m, J=2.93Hz)、6.13(1H, broad s)、6.64-6.66(2H, m)、6.82(1H, d, J=7.82Hz)

【0238】〈実施例76〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-メチルアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 76)の合成
実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例9(3)で製造される3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オンを使用し、淡褐色油状の標記化合物(収率100%)を得る。

【0239】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.42(4H, broad)、3.23(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.32(3H, s)、3.39(2H, dd, J=16.60, 6.83Hz)、3.84(3H, s)、5.16(2H, m)、6.76-6.80(2H, m)、6.88(1H, d, J=8.30Hz)、7.18-7.26(4H, m)

【0240】〈実施例77〉

3-[N-ベンジル-3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 77)の合成
実施例76と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、臭化ベンジルを使用し、無色油状の標記化合物(収率94.3%)を得る。

【0241】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.43(4H, broad)、3.08(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.22(2H, dd, J=16.60, 6.84Hz)、3.81(3H, s)、4.78(2H, s)、4.98(1H, m)、5.32(1H, broad)、6.55(1H, broad s)、6.74(1H, dd, J=8.79, 2.45Hz)、6.82(1H, d, J=8.79Hz)、7.16-7.36(9H, m)

【0242】〈実施例78〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 78)の合成
実施例76と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を使用し、茶褐色油状の標記化合物(収率77.2%)を得る。

【0243】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.45-2.55(4H, broad)、3.13(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.28(2H, dd, J=16.60, 6.84Hz)、3.82(3H, s)、4.79(2H, s)、5.06(1H, m)、5.20(1H, broad)、6.65(1H, d, J=2.44Hz)、6.76(1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.84(1H, d, J=8.30Hz)、7.18-

7.24(6H, m)、8.60-8.62(2H, m)

【0244】〈実施例79〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-ナフチルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 79)の合成
実施例76と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、2-(プロモメチル)ナフタレンを使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率100%)を得る。

【0245】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.45(4H, broad)、2.92(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.03(2H, dd, J=16.60, 6.83Hz)、3.79(3H, s)、4.86(1H, m, J=3.42Hz)、4.93(2H, s)、5.51(1H, broad)、6.48(1H, broad)、6.77(1H, dd, J=8.79, 2.44Hz)、6.82(1H, d, J=8.79Hz)、7.03-7.05(2H, m)、7.11-7.14(2H, m)、7.38(1H, m)、7.50-7.52(2H, m)、7.62(1H, s)、7.78-7.80(1H, m)、7.83-7.85(2H, m)

【0246】〈実施例80〉

3-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシ-N-(2-キノリルメチル)アニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 80)の合成
実施例76と同様の手法を用い、ヨウ化メチルのかわりに、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を使用し、淡褐色固体の標記化合物(収率76.1%)を得る。

【0247】¹H-NMR(400MHz, CDCl₃)
 δ 2.45-2.64(4H, broad)、3.06(2H, dd, J=16.60, 3.42Hz)、3.20(2H, dd, J=16.60, 6.35Hz)、3.80(3H, s)、5.01(1H, m)、5.09(2H, s)、5.22(1H, broad)、6.82-6.90(3H, m)、7.11-7.17(4H, m)、7.41(1H, broad)、7.56(1H, dd, J=8.30, 6.83Hz)、7.72(1H, dd, J=8.30, 6.83Hz)、7.83(1H, d, J=8.30Hz)、8.04(1H, d, J=8.30Hz)、8.17(1H, d, J=8.79Hz)

【0248】〈実施例81〉

3-[N-ベンジル-3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 81)の合成
実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オンのかわりに、実施例8(3)で製造され

る3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オンを使用し、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、淡黄色油状の標記化合物（収率92.3%）を得る。

【0249】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.00-1.11 (2H, m)、1.16-1.18 (1H, m)、1.47-1.69 (5H, m)、2.29 (1H, m)、2.34 (1H, m)、2.40 (4H, broad)、3.83 (3H, s)、3.96-3.98 (1H, m)、4.76 (2H, s)、5.30 (1H, broad)、6.46 (1H, broad)、6.67 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.79 (1H, d, J=8.30Hz)、7.20-7.22 (2H, m)、7.28-7.34 (3H, m)

【0250】〈実施例82〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-(2-キノリンメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン（表1の化合物No. 82）の合成

実施例81と同様の手法を用い、臭化ベンジルのかわりに、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩を使用し、褐色油状の標記化合物（収率92.8%）を得る。

【0251】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 0.96-1.02 (2H, m)、1.11-1.14 (1H, m)、1.43-1.44 (3H, m)、1.54 (1H, m)、1.62-1.65 (1H, m)、2.23 (1H, broad)、2.33 (1H, broad)、2.43-2.67 (4H, broad)、3.82 (3H, s)、3.97 (1H, broad)、5.07 (2H, s)、5.22 (1H, broad)、6.72 (1H, broad)、6.79-6.84 (2H, m)、7.38-7.39 (1H, m)、7.55 (1H, m)、7.73 (1H, m)、7.82 (1H, d, J=8.30Hz)、8.03 (1H, d, J=8.30Hz)、8.15 (1H, d, J=8.30Hz)

【0252】〈実施例83〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン（表1の化合物No. 83）の合成

実施例8と同様の手法を用い、1,3-シクロヘキサンジオンのかわりに、1,3-シクロヘキサンジオンを使用し、淡黄色固体の標記化合物（収率90.1%）を得る。

【0253】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)
 δ 1.11-1.13 (2H, m)、1.19-

1.21 (1H, m)、1.48-1.58 (3H, m)、1.72-1.75 (2H, m)、2.04 (2H, m, J=6.35Hz)、2.32-2.37 (1H, m)、2.36 (2H, t, J=6.35Hz)、2.46-2.49 (1H, m)、2.48 (2H, t, J=6.35Hz)、3.83 (3H, s)、4.13-4.14 (1H, m)、5.42 (1H, s)、5.96 (1H, broad s)、6.63 (1H, d, J=2.44Hz)、6.69 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.80 (1H, d, J=8.30Hz)

【0254】〈実施例84〉

3-[N-ベンジル-3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン（表1の化合物No. 84）の合成
 実施例26と同様の手法を用い、3-(3-シクロヘキルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロヘキセン-1-オノンのかわりに、実施例83で製造される3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オンを使用し、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、ヨウ化メチルのかわりに臭化ベンジルを使用し、淡黄色油状の標記化合物（収率60.8%）を得る。

【0255】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.04-1.10 (2H, m)、1.16-1.18 (1H, m)、1.48-1.54 (3H, m)、1.60-1.61 (1H, m)、1.67-1.69 (1H, m)、1.93 (2H, m, J=6.35Hz)、2.30-2.31 (4H, broad)、2.33 (1H, m)、2.35 (1H, m)、3.83 (3H, s)、3.99-4.01 (1H, m)、4.77 (2H, s)、5.44 (1H, s)、6.47 (1H, d, J=2.44Hz)、6.65 (1H, dd, J=8.30, 2.44Hz)、6.79 (1H, d, J=8.30Hz)、7.19-7.21 (2H, m)、7.25-7.32 (3H, m)

【0256】〈実施例85〉

3-[3-[re1(1R, 2R, 4S)-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシ-N-(4-ピリジルメチル)アニリノ]-2-シクロヘキセン-1-オン（表1の化合物No. 85）の合成

実施例84と同様の手法を用い、臭化ベンジルのかわりに、4-(クロロメチル)ピリジン塩酸塩を使用し、淡褐色油状の標記化合物（収率44.6%）を得る。

【0257】¹H-NMR (400MHz, CDCl₃)

δ 1.07-1.13 (2H, m)、1.18-1.21 (1H, m)、1.57-1.70 (5H,

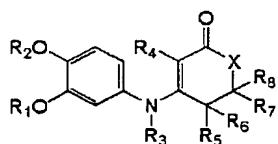
m)、1. 94 (2H, m, $J=6.35\text{Hz}$)、2. 29-2. 33 (5H, m)、2. 38 (1H, m)、3. 84 (3H, s)、4. 05-4. 06 (1H, m)、4. 77 (2H, s)、5. 32 (1H, s)、6. 52 (1H, d, $J=2.44\text{Hz}$)、6. 67 (1H, dd, $J=8.30, 2.44\text{Hz}$)、6. 8

0 (1H, d, $J=8.30\text{Hz}$)、7. 17 (2H, d, $J=5.86\text{Hz}$)、8. 57 (2H, d, $J=5.86\text{Hz}$)

【0258】

【表1】

表1



化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
1		Me	H	H	H	H	H	H	-
2		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
3		Me	H	H	H	H	Me	Me	CH ₂
4		Me	H	Me	H	H	H	H	-
5		Me	H	H	H	H	Me	H	CH ₂
6		Me	H	Cl	H	H	H	H	-
7		Me	H	Br	H	H	H	H	-
8		Me	H	H	H	H	H	H	-
9		Me	H	H	H	H	H	H	-
10		Me	H	Me	H	H	H	H	-

【0259】

【表2】

表1の続き

化合物No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
11		Me	H	H	H	H	H	H	-
12		Me	H	Me	H	H	H	H	-
13		Me	H	H	H	H	H	H	-
14		Me	H	Me	H	H	H	H	-
15		Me	H	H	H	H	H	H	-
16		Me	H	Me	H	H	H	H	-
17	CH ₃ (CH ₂) ₃	Me	H	H	H	H	H	H	-
18	CH ₃ (CH ₂) ₃	Me	H	Me	H	H	H	H	-
19		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
20		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
21		Me	H	H	H	H	H	H	NH
22		Me	H	H	H	H	H	H	NBn

【0260】

【表3】

表1の続き

化合物N o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
23		Me	H	H	H	H	H	H	NH
24		Me	H	H ₃ C-N-CH ₃	H	H	H	H	-
25		Me	H		H	H	H	H	-
26		Me	Me	H	H	H	H	H	-
27		Me	Me	H	H	H	H	H	CH ₂
28		Me		H	H	H	H	H	-
29		Me	CH ₃ CO	H	H	H	H	H	-
30		Me		H	H	H	H	H	-
31		Me	H	Et	H	H	H	H	-
32		Me	H	Et	H	H	H	H	-
33		Me	H		H	H	H	H	-
34		Me	H	H	H	H	H	H	-

〔0261〕

【表4】

表1の続き

化合物No.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
35		Me	H	Me	H	H	H	H	-
36		Me	H	H	H	H	H	H	-
37		Me	H	Me	H	H	H	H	-
38		Me	H	H	H	H	H	H	CMe ₂
39		Me	H	H	H	H	Ph	H	CH ₂
40		Me	H	H	H	H	H	H	-
41		Me	H	Me	H	H	H	H	-
42		Me	H	H	H	H	H	H	-
43		Me	H	Me	H	H	H	H	-
44		Me	H	Me	H	H	H	H	-
45		Me	H	Et	H	H	H	H	-
46		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂

【0262】

【表5】

表1の続き

化合物No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
47		Me	Me	Me	H	H	H	H	-
48		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂
49		Me	H	H	H	H	H	H	-
50		Me	H	Me	H	H	H	H	-
51		Me	H	H	H	H	H	H	-
52		Me	H	Me	H	H	H	H	-
53		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂
54		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂
55		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂
56		Me		H	H	H	H	H	
57		Me		H	H	H	H	H	-
58		Me		H	H	H	H	H	-

【0263】

【表6】

表1の続き

化合物No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
59		Me		H	H	H	H	H	-
60		Me		H	H	H	H	H	-
61		Me		H	H	H	H	H	-
62		Me		H	H	H	H	H	-
63		Me		H	H	H	H	H	-
64		Me		H	H	H	H	H	-
65		Me	Me	H	H	H	H	H	CH ₂
66		Me		H	H	H	H	H	CH ₂
67		Me		H	H	H	H	H	CH ₂
68		Me		H	H	H	H	H	CH ₂
69		Me	H		H	H	H	H	CH ₂
70		Me	Me	Me	H	H	H	H	-

【0264】

【表7】

表1の続き

化合物No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
71		Me		Me	H	H	H	H	-
72		Me		Me	H	H	H	H	-
73		Me		Me	H	H	H	H	-
74		Me		Me	H	H	H	H	-
75		Me	H	Me	H	H	H	H	CH ₂
76		Me	Me	H	H	H	H	H	-
77		Me		H	H	H	H	H	-
78		Me		H	H	H	H	H	-
79		Me		H	H	H	H	H	-
80		Me		H	H	H	H	H	-
81		Me		H	H	H	H	H	-
82		Me		H	H	H	H	H	-

【0265】

【表8】

表1の続き

化合物No	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	X
83		Me	H	H	H	H	H	H	CH ₂
84		Me		H	H	H	H	H	CH ₂
85		Me		H	H	H	H	H	CH ₂

【0266】〈実施例86〉

錠剤の製造

30 gの3-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 1)、乳糖253 g、トウモロコシデンプン63 g、低置換ヒドロキシプロピルセルロース40 g、ステアリン酸カルシウム4 gを混和し、通常の方法で圧縮して各錠剤が前記化合物10 mgを含むように調製した。

【0267】〈実施例87〉

カプセル剤の製造

30 gの3-[3-[re I(1R, 2R, 4S)-ビシ

クロ[2.2.1]ヘプタ-2-イルオキシ]-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 8)、乳糖260 g、トウモロコシデンプン66 g、ステアリン酸カルシウム4 gを混和した後、通常の方法でゼラチンカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物10 mgを含むように調製した。

【0268】〈実施例88〉

吸入剤の製造

4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシアニリノ)-1, 2, 5, 6-テトラヒドロビリジン-2-オン(表1の化合物No. 21)をよく粉碎し、粒子径を1~5 μ mとしたもの0.15 gと乳糖(325メッシュ

ュ、ディー、エム、ブイ、社製) 60 gを混和する。通常の方法でカプセルに充填し、各カプセルが前記化合物 50 μ gを含むように調製した。吸入は粉末吸入容器にカプセルを装填して行う。

【0269】〈実施例89〉

軟膏剤の製造

4-[3-(2-インダニルオキシ)-4-メトキシアニリノ]-2-シクロペンテン-1-オン(表1の化合物No. 9) 100 mg、オリーブ油20 gおよび白色ワセリン79.9 gを無菌条件下で混和する。

【0270】〈試験例1〉

オスフォジエステラーゼ(PDE)の分離およびPDE阻害活性の測定

本発明の化合物のPDE阻害活性および選択性を調べるために、I型、III型、IV型およびV型の、4種類のPDEアイソザイムを準備した[Trends Pharmaco. Sci., 12, 19-27 (1992)]。I型PDEはシグマ社より購入したものを用いた。また、III型、IV型およびV型のPDEアイソザイムはラットより採取した血小板(III型およびV型)または好中球(IV型)から部分精製した。各酵素源を20 mMピストリス、EDTA(エチレンジアミン四酢酸)2 mM、PMSF(フェニルメチルスルフォニルフルオライド)0.1 mM、2-メルカプトエタノール5 mM、ペプスタチン0.001 mM、ロイペプチド0.01 mMを含む緩衝液(pH 6.5)中でホモジナイズ

し、30000 gで30分間遠心して得られた遠心上清をイオン交換樹脂(Qセファロースファーストフロー、ファルマシア社製)を充填したカラムにかけ、0~1 Mの酢酸ナトリウムで溶離した。部分精製したアイソザイムは各々既知の選択的阻害剤の効果を調べることによって同定した。

【0271】被検物質はDMSO(ジメチルスルホキシド)中に溶解し、5 mMの塩化マグネシウムを含む50 mMトリス塩酸緩衝液中に添加した。この反応液に上記のPDEアイソザイムおよび³H-cAMP(III型、IV型PDEのとき)または³H-cGMP(I型、V型PDEのとき)を基質として加え、30度で30分間反応させた。反応は100度の沸騰液中に5分間つけることによって停止した。PDEによって生成したヌクレオチドは5'-ヌクレオチダーゼで³H-アデノシンまたは³H-グアノシンに分解し、未反応の基質と反応生成物はイオン交換樹脂(QAEセファデックス、ファルマシア社製)を充填したカラムを通して分離した。溶出した³H-ヌクレオチドの放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。各被検物質の阻害活性はIC₅₀値で表し、IV型に対する阻害活性を表2に示した。また、各被検物質のI型、III型、V型に対する阻害活性はIV型に対する阻害活性の10分の1以下であった。

【0272】

【表9】

表2

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC ₅₀ (M)
1	1. 6 × 10 ⁻⁶
2	3. 7 × 10 ⁻⁶
3	4. 9 × 10 ⁻⁶
4	3. 9 × 10 ⁻⁷
5	2. 2 × 10 ⁻⁶
6	5. 4 × 10 ⁻⁷
7	2. 8 × 10 ⁻⁷
8	1. 3 × 10 ⁻⁶
9	6. 9 × 10 ⁻⁷
10	1. 4 × 10 ⁻⁷
11	4. 0 × 10 ⁻⁶
12	7. 1 × 10 ⁻⁷
13	7. 4 × 10 ⁻⁶
14	2. 4 × 10 ⁻⁶
15	7. 1 × 10 ⁻⁶
16	1. 0 × 10 ⁻⁶
17	1. 4 × 10 ⁻⁵
18	1. 7 × 10 ⁻⁶

【0273】

【表10】

表2の続き

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC ₅₀ (M)
19	1. 8 × 10 ⁻⁶
20	4. 4 × 10 ⁻⁵
21	1. 1 × 10 ⁻⁶
22	2. 4 × 10 ⁻⁵
23	2. 4 × 10 ⁻⁶
24	6. 1 × 10 ⁻⁵
25	1. 7 × 10 ⁻⁵
26	8. 0 × 10 ⁻⁷
27	1. 9 × 10 ⁻⁶
28	4. 3 × 10 ⁻⁶
29	4. 8 × 10 ⁻⁵
30	2. 6 × 10 ⁻⁶
31	2. 2 × 10 ⁻⁷
32	5. 0 × 10 ⁻⁸
33	4. 0 × 10 ⁻⁷
34	1. 8 × 10 ⁻⁶
35	2. 9 × 10 ⁻⁷
36	8. 9 × 10 ⁻⁶

【0274】

【表11】

表2の続き

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC ₅₀ (M)
37	1. 2 × 10 ⁻⁶
38	1. 7 × 10 ⁻⁶
39	3. 9 × 10 ⁻⁶
40	4. 0 × 10 ⁻⁶
41	9. 4 × 10 ⁻⁷
42	9. 6 × 10 ⁻⁶
43	1. 3 × 10 ⁻⁶
44	2. 2 × 10 ⁻⁷
45	8. 0 × 10 ⁻⁶
46	2. 6 × 10 ⁻⁷
47	1. 6 × 10 ⁻⁶
48	8. 2 × 10 ⁻⁶
49	2. 3 × 10 ⁻⁶
50	6. 2 × 10 ⁻⁷
51	1. 9 × 10 ⁻⁶
52	5. 5 × 10 ⁻⁷
53	2. 2 × 10 ⁻⁷
54	7. 3 × 10 ⁻⁷

【0275】

【表12】

表2の続き

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC ₅₀ (M)
55	2. 0 × 10 ⁻⁶
56	5. 5 × 10 ⁻⁶
57	1. 9 × 10 ⁻⁶
58	5. 3 × 10 ⁻⁷
59	7. 4 × 10 ⁻⁶
60	4. 4 × 10 ⁻⁵
61	3. 2 × 10 ⁻⁶
62	1. 2 × 10 ⁻⁶
63	5. 3 × 10 ⁻⁶
64	4. 4 × 10 ⁻⁶
65	2. 9 × 10 ⁻⁷
66	5. 7 × 10 ⁻⁷
67	3. 8 × 10 ⁻⁶
68	4. 9 × 10 ⁻⁷
69	1. 1 × 10 ⁻⁶
70	3. 1 × 10 ⁻⁶
71	8. 2 × 10 ⁻⁶
72	3. 0 × 10 ⁻⁶

【0276】

表2の続き

化合物 No.	PDE IV阻害作用 IC ₅₀ (M)
73	3. 2 × 10 ⁻⁶
74	3. 5 × 10 ⁻⁶
75	4. 7 × 10 ⁻⁷
76	1. 3 × 10 ⁻⁷
77	9. 1 × 10 ⁻⁷
78	1. 3 × 10 ⁻⁶
79	7. 3 × 10 ⁻⁷
80	1. 2 × 10 ⁻⁷
81	1. 0 × 10 ⁻⁶
82	5. 3 × 10 ⁻⁷
83	1. 6 × 10 ⁻⁶
84	1. 4 × 10 ⁻⁶
85	3. 6 × 10 ⁻⁶

【0277】〈試験例2〉
ラット好中球の活性化抑制作用

炎症性白血球である好中球の活性化抑制作用を調べるためにスーパーオキサイドアニオンの放出量を測定した。

エーテル麻酔下のウイスター系雄性ラットから採血し、得られた血液を血球分離液（ポリモルフォプレップ1・113、ナイコメッドファーム社製）に重層して好中球を遠心分離した。好中球はハンクス液中で 0.5×10^4 cells/mlに調整し、この細胞浮遊液2mlにルシゲニン0.1mMおよびDMSOに溶解した被検物質を添加した。カルシウムイオノフォア-A23187

表3

化合物 No.	ラット好中球からのスーパーオキサイドアニオン放出抑制作用 IC ₅₀ (M)
1	1. 2 × 10 ⁻⁷
8	1. 4 × 10 ⁻⁷
21	4. 1 × 10 ⁻⁷
22	3. 3 × 10 ⁻⁶
23	1. 9 × 10 ⁻⁷

【0279】〈試験例3〉

抗原誘発気道収縮抑制作用（抗喘息作用）

ハートレイ系雄性モルモットに卵白アルブミン（OA）を35mg筋肉内投与して感作し、4日後に同様に追加感作を行った。初回感作から25～29日後、ペントバルビタール麻酔したモルモットに気管カニューレを挿入して人工呼吸を施した。Konzett-Roessl er法により気道抵抗をモニターし、OA 0.2mg/kg静脈内投与で惹起される気道抵抗の増加を調べた。被検物質はポリエチレングリコール400に溶解して抗原投与の10分前に静脈内投与した。本発明の化合物の効果をED₅₀値で表し、表4に示す。

【0280】

【表15】

表4

化合物 No.	抗原誘発気道収縮抑制作用 ED ₅₀ (mg/kg)
1	1. 4
8	3. 0
9	5. 5
10	0. 86
21	1. 0
32	7. 34

0.3μMの刺激によって発生する化学発光をケモミニセンスリーダーで測定し、スーパーオキサイドアニオン放出量を算出し、スーパーオキサイドアニオン放出抑制作用に対する本発明の化合物の効果をIC₅₀値で表し、表3に示す。

【0278】

【表14】

【0281】〈試験例4〉

マウスTPA誘発耳介浮腫抑制作用

5週齢のICR系雄性マウスを一群7～8匹として用いた。起炎剤として2μgのTPA (phorbol 12-miristate; SIGMA社) を含むアセトン溶液20μlをマウスの右耳介の両面に塗布し、反応を惹起した。被検物質0.1mgをテトラヒドロフラン-メタノール混合液（混合比1:1）20μlに溶解し、この溶液（20μl）をTPA塗布直後に右耳介に塗布した。TPA塗布6時間後、マウスを屠殺し、右耳介を直径6mmのパンチで打ち抜き重量を測定した。溶媒対照群の浮腫率を100%とし、被検物質による浮腫抑制率を求めた。本発明の化合物の効果を耳介浮腫抑制率で表し、表5に示す。

【0282】

【表16】

表5

化合物 No.	耳介浮腫抑制率 (%)
1	68.2
2	65.0
7	55.8
8	73.1
9	72.3
12	52.5
13	51.8
14	73.4
16	72.1
17	57.1
19	76.3
22	76.8
23	73.0
26	82.0
27	86.4
28	71.5
30	78.4
31	73.4
32	75.5

【0283】

【表17】

表5の続き

化合物 No.	耳介浮腫抑制率 (%)
33	81.7
35	52.5
37	51.8
44	74.1
45	75.3
47	59.9
48	53.8
49	54.3
50	62.6
53	55.9
55	70.8
56	86.1
57	89.7
58	58.7
59	60.1
60	78.5
61	66.2
62	78.8

【0284】

【表18】

表5の続き

化合物 No.	耳介浮腫抑制率 (%)
63	75.4
64	52.0
65	52.5
66	72.8
67	60.8
68	52.0
73	54.3
75	64.8
76	52.7
77	50.9
78	82.2
79	89.0
80	64.4
81	82.7
82	84.4
83	70.5
84	71.8
85	70.3

【0285】(試験例5)

マウス I V型アレルギー抑制作用 (D N F B誘発接触性皮膚炎モデル)
8~9週齢の I C R系雄性マウスを一群8~9匹として用いた。剪毛したマウス腹部皮膚に0.5%D N F B (2,4-ジニトロフルオロベンゼン)アセトン-オリーブオイル溶液 ($v/v = 4/1$) 25 μ l/日を2日間にわたり塗布にて感作した。2日目の感作から4日後に耳介に0.2%D N F Bアセトン-オリーブオイル溶液25 μ lを塗布し、接触性皮膚炎を誘発した。24時

間後に耳介の厚さをd i a l t h i c k n e s s g a u g eを用いて測定し、浮腫誘発前値との差を求めた。被験物質はテトラヒドロフラン-メタノール溶液 (混合比1:1) 25 μ lに溶解し、耳介浮腫誘発1時間前と5時間後の2回 (25 μ l/回) 塗布した。溶媒対照群の浮腫率を100%とし、被験物質による浮腫抑制率を求めた。本発明の化合物の効果をE D₅₀値で表し、表6に示す。

【0286】

【表19】

表6

化合物 No.	E D ₅₀ (μ g/ear)
9	94
14	16
22	32

【0287】(試験例6)

急性毒性

本発明の化合物のN o. 1~N o. 85を0.5%カルボキシルメチルセルロースナトリウムを含む生理食塩水に懸濁して d d Y系雄性マウスに腹腔内投与し、翌日生死を観察した。30mg/kgの投与量で死亡例が認められた化合物はなかった。

められた化合物はなかった。

【0288】

【発明の効果】本発明の化合物は、優れたP D E IV阻害作用を有しており、喘息、皮膚炎等の炎症性疾患；多発性硬化症；リューマチ等の自己免疫疾患等の治療薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 31/34
 31/435
 31/44
 31/47
 31/535

C 0 7 D 211/88
 213/53
 213/74
 215/12
 295/12
 307/20

識別記号

F I

A 6 1 K 31/34
 31/435
 31/44
 31/47
 31/535

C 0 7 D 211/88
 213/53
 213/74
 215/12
 295/12
 307/20

Z

(72) 発明者 秋山 敏彦

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研
 化学株式会社大宮研究所内

(72) 発明者 ▲高瀬▼ あかね

埼玉県大宮市北袋町1丁目346番地 日研
 化学株式会社大宮研究所内